Istituto di Clinica Pediatrica della R. Università di Bologna
(Direttore: Prof. MAURIZIO PINCHERLE)

Dr. PIERO SIGHINOLFI
dirigente il Gabinetto di radiologia

Dr. MARIO SCARZELLA
assistente volontario

Rilievi su alcuni casi di linfogranulomatosi maligna nell'infanzia trattati con la roentgenterapia

Estratto dal GIORNALE DI CLINICA MEDICA
Anno XII - 1931 - Fasc. X

PARMA
Tipografia già Cooperativa
1931

Istituto di Clinica Pediatrica della R. Università di Bologna
(Direttore: Prof. MAURIZIO PINCHERLE)

DR. PIERO SIGHINOLFI
dirigente il Gabinetto di radiologia

DR. MARIO SCARZELLA
assistente volontario

Rilievi su alcuni casi di linfogranulomatosi maligna nell'infanzia trattati con la roentgenterapia

Estratto dal GIORNALE DI CLINICA MEDICA
Anno XII - 1931 - Fasc. X

PARMA
Tipografia già Cooperativa
1931

Come è noto il linfogranuloma maligno, pur prediligendo l'età giovanile e media compresa fra i 20 e i 40 anni, può manifestarsi in tutte le età.

Priesel e *Winkelbauer* illustrarono un caso di linfogranulomatosi generalizzata in una bambina di quattro mesi e mezzo: *Fabian* il caso di un bambino di cinque mesi e mezzo; *Brusa* un caso in cui le prime manifestazioni si potevan far risalire a 18 mesi di età. Nel complesso tuttavia il granuloma maligno risulta abbastanza raro nei primi tre anni di vita.

Tenuto conto di tale nozione, le percentuali del 16, 4 % e del 35 % di casi rappresentati da bimbi, rispettivamente constatate dallo *Ziegler* su 220 casi, e dal *Fabian* su 125 casi, debbono considerarsi abbastanza elevate, in quanto nella massima parte si riferiscono appunto al periodo che intercede fra i tre ed i dieci anni.

Il nostro contributo casistico concerne precisamente dodici bambini di età varia che si poterono osservare e seguire per periodi di tempi diversi dal 1923 fino ad oggi.

I primi quattro casi da noi riportati formarono già oggetto di studio da parte di *P. Brusa,* e furono da lui esposti nella sua monografia sul granuloma maligno nell' infanzia, dalla quale abbiamo derivato i dati più interessanti a quelli riferentisi. Il ritornare anche su questi resta giustificato sia

---

Nota. La parte radiologica spetta al Dr. Sighinolfi, quella anatomo-patologica al Dr. Scarzella; per le altre parti v'è stata parità di collaborazione.

Diresse e seguì le prime cure, sorreggendoci con i suoi illuminati consigli, il compianto nostro Maestro Prof. Francioni.

perchè qui a noi interessa di considerare tali casi sotto il punto di vista della tecnica radioterapica in essi impiegata e dei risultati conseguiti dalla terapia medesima; sia ancora perchè l'osservazione di tali malati si potè protrarre fino alla morte.

Non essendo i tentativi dei numerosi autori che si sono occupati dell'argomento fino ad ora addivenuti alla sicura individuazione dell'agente patogeno del granuloma maligno il problema terapeutico resta essenzialmente imperniato su le basi anatomo patologiche del processo morboso.

Mentre la terapia chirurgica è allo stato attuale del tutto abbandonata, e quantunque apprezzabili vantaggi siano stati vantati dall' impiego di speciali terapie medicamentose-arsenicali, è unanime il riconoscimento che i migliori successi derivano dall' impiego della radioterapia: purtroppo tuttavia anche con questo mezzo l' affezione non resta definitivamente dominata, ma solo ne risulta prolungato il decorso, con intervalli anche di pieno benessere, cui purtroppo seguono fatalmente recidive a maggiore o minore distanza di tempo.

L' impiego della radioterapia è giustificato in considerazione del carattere iperplastico delle formazioni granulomatose.

Secondo le vedute di *Ferrata*, condivise da numerosi autori, il granuloma maligno deve essere ritenuto come una manifestazione infiammatoria, di natura specifica infettiva, che non tanto colpisce il tessuto linfoadenoideo quanto il sistema reticolo endoteliale presente nei tessuti ematopoietici come negli altri organi reticolo endoteliosi.

La distinzione schematica del primo, secondo, terzo stadio del linfogranuloma, trae origine appunto dalla constatazione del diverso quadro anatomico che precisamente corrisponde alla iperplasia linfatica, all'aumento degli elementi del reticolo, alla produzione di tessuto connettivo. Tali elementi anatomici appaiono in diversa proporzione combinati nei vari focolai granulomatosi e rappresentano cronologicamente le varie tappe di evoluzione del processo morboso.

I risultati terapeutici che si possono ottenere, in relazione con le leggi di radiobiologia, saranno per tanto diversi a secondo del periodo di evoluzione in cui i singoli focolai si vengono a trovare all'atto dell' impiego della terapia.

Mentre infatti masse granulomatose nel primo stadio, in quanto costituite da elementi molto sensibili all'azione delle radiazioni si fondono rapidissimamente anche per lievi dosi di raggi, mano a mano che si produce la proliferazione degli elementi del reticolo, con formazione del tessuto di granulazione in cui compaiono le tipiche cellule di *Sternberg*, si fanno meno radiosensibili tanto da occorrere dosi del 70 %, 80 % della D. E. per ottenerne la fusione. Producendosi infine, nel terzo stadio, la graduale sostituzione del tessuto granulomatoso con tessuto connettivale fibroso, gli effetti della radioterapia si fanno tanto meno appariscenti, e le tumefazioni, resistendo con tenacia, evolvono verso l' indurimento.

Se ormai si può dire vi sia accordo nel riconoscere alla radioterapia la capacità di dominare, almeno temporaneamente, il L. m., una certa disparità di vedute persiste fra quanti si sono occupati dell'argomento per

quanto riguarda le modalità di tecnica da seguirsi nelle applicazioni della radioterapia.

V'è infatti chi si dichiara in favore dell' impiego di dosi massive sui focolai granulomatosi (presso di noi *Alessandrini*, *Piccinino*, *Laschi*) chi sostiene essere quelle dannose e assai efficaci le dosi piccole e ripetute (*Chaoul* e *Lange*), chi infine si è valso di dosi medie; e tutti, recano un personale contributo casistico, diretto ad attestare, attraverso alla documentazione di regressioni delle masse, e di più o meno lunghi periodi di benessere degli infermi, l'efficacia terapeutica della tecnica impiegata.

Il che, in ultima analisi, porterebbe a concludere che in pratica buoni risultati si sono ottenuti con tecniche diverse; fatto che non può recare meraviglia tenendo conto che i vantaggi che possono derivare dalla radioterapia sono funzione di molteplici fattori, rappresentati anzitutto dalla reattività del singolo organismo malato, dalla sede, stadio di evoluzione e di diffusione del processo morboso.

In tale senso si esprime anche *Bignami* nella sua relazione sulla radioterapia delle emopatie, argomento di discussione al XI° congresso italiano di Radiologia medica, in cui appunto rileva che dall' impiego della roentgenterapia, purchè razionalmente impiegata, considerata la variabilità indefinita di evoluzione del granuloma maligno, successi più o meno notevoli possono essere registrati coll' impiego di dosi alte, medie o piccole.

Pensa pertanto il predetto A. che la radioterapia del linfogranuloma, pur dovendo essere attuata in base a criteri generali ben definiti, non possa venire inquadrata in uno schema fisso e prestabilito, e, affinchè riesca quanto più è possibile efficace, debba venire adattata caso per caso secondo lo stato generale del soggetto e tenendo conto del periodo evolutivo del processo: in base ai dati riferiti da diversi autori, e per le osservazioni che personalmenre ha potuto compiere, il *Bignami*, pur non escludendo che dosi lievi possono recare apprezzabili benefici nelle forme del tutto iniziali, conclude che in pratica particolarmente efficaci si dimostrano le dosi medie ed alte (1/2-1 D. E).

Riesce evidente che il buon esito del trattamento radioterapico è anzitutto imperniato sull'esatta diagnosi dell'affezione; sulla valutazione, come si è già detto, dello stadio di evoluzione del processo, ed infine su la determinazione quanto più esatta della sua diffusione, allo scopo di poter agire singolarmente in tutti i focolai.

A prescindere dalle dosi, disparità di vedute si manifestano anche per ciò che concerne la condotta da adottarsi circa l'estensione e la successione delle singole applicazioni. Mentre da taluni è stato proposto di fare irradiazioni preventive, il *Cohn* rifiuta tale indirizzo, che ritiene addirittura dannoso.

Palmieri segue un indirizzo che in fondo si approssima alle direttive espresse dal *Voorhoeve*.

Egli raggiunge la dose eritema su ogni porta d' ingresso in 2 o 3 sedute, fa poi eseguire un secondo ciclo dopo 20-40 giorni, con eguale tecnica se il risultato ottenuto è stato soddisfacente, mentre se la regressione dei linfomi è stata lenta procede in detto II° ciclo ad irradiazioni più intense. Egli inoltre irradia tutte le localizzazioni apprezzabili del processo, cer-

cando di risparmiare al massimo i tessuti sani. Riprende solo il trattamento al comparire delle recidive.

Bignami fa uso di campi piccoli per evitare inutili irradiazioni su parti ritenute immuni, irradia tutte le localizzazioni, ma non condivide il concetto di sospendere il trattamento fino alla comparsa di recidive, e, riferendosi alle nozioni che il granuloma più o meno palesemente presenta un'evoluzione pressochè continua, vuole vigilare da vicino il granulomatoso in maniera da poter controbattere con irradiazioni ravvicinate tutte le più piccole e possibili manifestazioni del processo morboso.

Oltre l'attenta osservazione clinica dei malati, riuscirà di utile guida nel regolare la linea di condotta terapeutica l'esecuzione di esami morfologici del sangue eseguiti in serie.

È noto quanto mutevole sia il quadro ematico nel linfogranuloma, variabilità in rapporto o con l'interessamento dei gangli linfatici da parte del tessuto granulomatoso, o con l'invasione del tessuto midollare, o con stati irritativi degli endoteli dei seni linfatici, fatti che rispettivamente determinano linfopenia, leucopenia, monocitosi (*Micheli*). Pertanto sempre difficile risulta il desumere dal reperto ematico l'azione dei raggi X.

In pratica è stato osservato che la dimostrazione di una leucopenia in grado anche elevato non deve costituire una perentoria indicazione per l'arresto del trattamento radioterapico, specie se i valori dell'emoglobina e dei globuli rossi restano in limiti buoni.

Più guardinghi si dovrà invece procedere se oltre la leucopenia si potrà constatare una forte riduzione del tasso emoglobinico e della quantità dei globuli rossi.

Da quanto è stato osservato da diversi ricercatori, si può desumere che meglio di tutte reagiscono le lesioni ad unica localizzazione, sia pure in sede mediastinica; discreti risultati si possono ottenere nelle forme anche generalizzate, ma con localizzazioni superficiali.

Le lesioni nel terzo stadio e quelle precedentemente irradiate traggono minori benefici dalle applicazioni di raggi.

Nel trattamento dei vari casi che si presentarono alla nostra osservazione non abbiamo seguito un'unica linea di condotta, ma previa una quanto più esatta possibile valutazione dei singoli soggetti e dello stadio di evoluzione delle lesioni, abbiamo variatamente uniformato la tecnica.

Quantità di raggi minori furono somministrati in presenza di linfomi molli e recenti, mentre in masse dure o per spontanea evoluzione, o per effetto di precedenti applicazioni, si portarono dosi assai maggiori.

Per quanto ci fu possibile, si sottoposero i diversi soggetti ad applicazioni di raggi non appena si ebbe il minimo sospetto di ripresa nell'evoluzione del processo.

Le condizioni generali di tecnica furono le seguenti:

M. A. : 2. 33 cm. di scintilla equivalente; filtri: mm. 0,5 di Zn, più mm. 3 di Al.

A secondo che le lesioni granulomatose si presentarono ubicate più o meno superficialmente rispetto al piano cutaneo, si adottò la distanza focale di 23-30-35 cm. allo scopo di migliorare il quoziente della dose in profondità.

Ove fu possibile, si procedette all' irradiazione a fuochi crociati, sempre in ogni caso valendoci di piccoli campi d' ingresso, allo scopo di risparmiare i tessuti sani o presunti tali.

Un rinforzo dell'azione in profondità si ottenne inoltre sfruttando l'azione delle radiazioni secondarie, prodotte da sacchetti di talco disposti attorno alla zona da irradiarsi.

Si procurò infine, ogni qualvolta fu possibile e consigliabile, di separare con sufficienti intervalli le diverse applicazioni allo scopo di evitare cumuli di dose, pericolosi sia per gli effetti locali, che per le ripercussioni generali sull'organismo.

CASO I. *S. Nino*, di anni 8. Entra in Clinica l'8 marzo 1923.

Nato a termine ebbe allattamento materno; nel periodo del divezzamento sofferse frequenti diarree.

Al sesto anno di vita e cioè nell' inverno del 1921 si manifestò nella regione carotidea destra una tumefazione che in circa sette mesi assunse la grossezza di un uovo di gallina. Tale tumefazione, a detta della madre, era dura, mobile, indolente, risultava costituita da più masse ghiandolari confluenti; altre ghiandole si palpavano nella regione carotidea destra e tutte risultavano coperte da cute integra e bene spostabile. Fu accolto nell'estate seguente in un ospizio marino, ma dal soggiorno in tale ambiente non ritrasse beneficio per quanto riguarda lo sviluppo delle masse adenopatiche; dall'ottobre 1922 al maggio 1923 gli furono praticate sulla regione latero-cervicale destra tre applicazioni Roentgen. Di tali applicazioni non si conoscono le modalità, ma per certo fu ottenuto in breve la quasi completa scomparsa delle tumefazioni ghiandolari. Di nuovo accolto in ospizio marino, ha presentato di recente elevazioni termiche ed un processo bronchiale per cui è stato rinviato a casa.

Nulla di notevole nell'anamnesi famigliare dal lato materno. Uno zio paterno, convivente col bimbo, pur essendo ora in buona salute ha sofferto in passato di pleurite.

Esame obbiettivo: Condizioni generali scadute, colorito pallido della cute e mucose, scarso pannicolo adiposo, non fatti emorragici. Blefaro-congiuntivite. Ascesso fluttuante alla regione anteriore dell'avambraccio sinistro. Numerosi gangli alle regioni inguinali, ascellari, latero cervicali. Di questi, quelli della regione latero cervicale sinistra raggiungono il volume di una noce avellana e risultano mobili, indolenti, notevolmente duri.

Al torace diminuita espansibilità della base toracica sinistra ove il fremito è un poco rinforzato. Ipofonesi alla base di sinistra posteriormente, ove all'ascoltazione si constata che il respiro è aspro ed accompagnato da rantoli e da rumori di sfregamento.

L'addome è un po' tumido, trattabile, indolente: il fegato è ingrandito di volume, il suo bordo libero è alquanto duro e supera di due dita l'arco costale. Palpabile il polo inferiore della milza. La percussione permette di rilevare l'area splenica ingrandita (cm. 8 x 13)

Null'altro da segnalare d'importante.

Esami speciali: Negativo l'esame delle feci e delle urine. R. W. negativa. Un primo esame radiologico eseguito il 1° ottobre 1923, dimostrava un cospicuo aumento delle ombre ilari più spiccato a destra, dove s'individua altresì un ganglio tumefatto del volume di una piccola noce. Strie vaso bronchiali aumentate e irradiantisi dall'ilo ai campi polmonari; lungo esse, piccoli addensamenti nodulari. Sfumatura del contorno della cupola diaframmatica sinistra che risulta scarsamente mobile. Opacato

il seno costo diaframmatico corrispondente. Un esame successivo, eseguito a fine novembre, oltre ai fatti già segnalati a destra, dimostrò ancora la costituzione di una voluminosa adenopatia ilare a sinistra e una uniforme diminuzione di trasparenza nella metà inferiore del campo polmonare sinistro più imputabile a compromissione della pleura che non ad infiltrazione del parenchima polmonare stesso.

Esame morfologico del sangue: A fresco, emazie pallide con tendenza a disporsi a pila di monete. Modica anisocitosi, non poichilocitosi.

Colorazione vitale: (Cesaris-Demel) si mettono in evidenza rare emazie contenenti scarsa sostanza granulo filamentosa.

Conta: globuli rossi 3.945.000; globuli bianchi 9000; valore globulare 0.66

Formula leucocitaria: mielociti neutrofili 3 °/o; granulociti neutrofili 55,5 °/o; eosinofili 4 °/o; basofili 0,5 °/o; linfociti 21,5 °/o; monociti 15,5 °/o.

Le cutireazioni e le intradermoreazioni alla tubercolina furono ripetutamente negative.

La biopsia di un ganglio della regione latero cervicale destra mise in evidenza un tipico tessuto di Paltauf e Sternberg; negativa la ricerca del bacillo di Koch nel sedimento antiforminico e negli strisci; negativo il controllo biologico in cavia.

Decorso: Durante il periodo di degenza in Clinica e cioè nell'agosto 1923 al settembre 1924, le condizioni del bambino andarono progressivamente peggiorando. Comparvero nuovi ammassi ganglionari ben rilevabili anche nel cavo addominale; di questi uno del quadrante inferiore di destra assunse il volume di un arancio.

Il reperto toracico, salvo l'incremento verificato nei primi tempi della degenza e controllato pure radiograficamente, rimase poi stazionario. La milza in primo tempo aumentò ancora di volume tanto da giungere alla ombellicale trasversa, poi si mantenne in questi limiti fino al giugno 1924, epoca in cui, in seguito ad una sopraveniente grave infezione erpetica, si ridusse notevolmente mentre la sua superficie si fece irregolare. Il fegato non subì apprezzabili oscillazioni di volume.

La temperatura ebbe sempre un decorso tipicamente ondulante.

La grave infezione erpetica già ricordata sopraggiunta nel giugno assunse un andamento necrotico e compromise vieppiù le condizioni generali del bambino.

Oltre ad una appropriata e ripetuta cura arsenicale con arsacetina, fu praticata la radioterapia con le seguenti modalità:

4 novembre 1923:	milza campo ant.	D. F. 23 cm.	1/3 D. E.
	milza » post.	»	»
4 dicembre 1923:	due campi come sopra		»
5 dicembre 1923:	torace campo ant.	D. F. 23 cm.	»
	torace » post.	»	1/2 D. E.
7 gennaio 1924:	milza » ant.	»	»
	milza » post.	»	»
10 gennaio 1924:	torace » ant.	»	»
	torace » post.	»	»
3 marzo 1924:	milza » ant.	»	»
	milza » post.	»	»
7 marzo 1924:	torace » ant.	»	»
	torace » post.	»	»
14 marzo 1924:	reg. inguinale sinistra	D. F. 30 cm.	1 D. E.
1 aprile 1924:	reg. latero cervicale destra	D. F. 23 cm.	»
	milza campo ant.	»	»
5 maggio 1924:	regione anteriore addome	D. F. 30 cm.	1/2 D. E.
	regione posteriore addome	»	»
2 settembre 1924:	regione posteriore addome	»	»

Nel complesso le applicazioni furono bene sopportate, fatta eccezione che per quelle sull'addome, subito dopo le quali insorse vomito abbastanza intenso.

Dalla diuturna osservazione del malato, non si potè trarre il convincimento che le applicazioni abbiano gran che influito nell'ultimo periodo a modificare il corso della malattia. Per volere dei parenti il bimbo fu dimesso il 7 settembre del 1924; la morte avvenne il giorno 18 successivo.

La sopravvivenza fu adunque di quattro anni circa dalle prime manifestazioni del male; di due anni dal primo inizio della radioterapia.

CASO II. *R. Aurora*, anni 5. Entra in Clinica il 1° novembre 1923.

Nulla di particolare nell'anamnesi famigliare e remota; non soffrì le comuni malattie esantematiche infantili; negate la lue e la tubercolosi. Verso i primi giorni di aprile del 1922 la bimba, che nell'inverno aveva sofferto di pertosse decorsa in modo benigno e senza complicazioni, presentò alla regione latero cervicale destra una tumefazione gangliare indolente, che andò lentamente aumentando; contemporaneamente comparve febbre non molto elevata e la bimba cominciò a deperire.

Esame obbiettivo: All'epoca dell'ingresso in Clinica la bambina si presentava in condizioni generali discrete: apparato scheletrico regolare, cute pallida, reticolo venoso manifesto alla regione latero cervicale destra la quale appariva tumefatta in modo da deformare il collo.

A carico dell'apparato ganglionare linfatico si notava una notevole tumefazione delle ghiandole latero cervicali di destra; tale tumefazione si presentava composta di elementi globosi, distinti gli uni dagli altri, di volume vario (alcuni di essi raggiungevano il volume di un uovo di piccione) di consistenza elastica, mobili sui piani sottostanti, ricoperti da cute normale e spostabile; la regione sopraclavicolare destra era occupata da pochi gangli linfatici, duri, mobili; micropoliadenia negli altri territori.

Nulla di particolare all'esame toraco addominale.

Esami speciali: Negative la cuti e la intradermoreazione praticate in diverse riprese e con differenti tubercoline; negativa pure la R. W. nel siero di sangue. L'esame radiografico non metteva in evidenza alcun fatto anormale a carico dei campi polmonari; nulla a carico delle ombre ilari; buona la funzionalità del diaframma. Mediastino posteriore di trasparenza normale, nulla a carico dell'ombra cardio-vascolare.

L'esame del sangue dava i seguenti risultati: Alla conta: globuli rossi 4.615.600; globuli bianchi 8.000; emoglobina 10.5 °/₀ valore globulare 0.82. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili 73.5 °/₀, eosinofili 4.5 °/₀, linfociti 12.5 °/₀, mononucleati 6.5 °/₀, forme di Rieder 2.5 °/₀, forme di Turck 0.5 °/₀; non elementi della serie emoglobinica.

L'esame a fresco metteva in evidenza: globuli rossi normali per forma e dimensioni; alla colorazione vitale (Cesaris-Demel) poche emazie con sostanza granulo filamentosa.

Il giorno 3 novembre 1923 fu praticata la biopsia con il prelevamento di tre gangli latero cervicali del volume, ciascuno, di una nocciola; la ferita chirurgica guarì in pochi giorni. L'esame istologico delle ghiandole prelevate metteva in evidenza un tipico tessuto granulomatoso con cellule di Sternberg assai numerose; in nessun punto necrosi, nè cellule di Langhans. Lo studio di numerose sezioni colorate per la ricerca del bacillo tubercolare, anche con il metodo indicato dal *Viola* e delle forme granulari di Müch fu pure senza risultato. Il sedimento antiforminico dei gangli non mise in evidenza bacilli tubercolari, nè forme granulari: negativi i controlli biologici in cavie.

Decorso: Durante la degenza in Clinica la paziente presentò giornalmente tem-

perature febbrili con rialzi termici serotini fino a 38-39° per quasi 5 mesi; le condizioni generali però non furono molto compromesse.

Le tumefazioni ghindolari latero cervicali rimasero del tutto stazionarie fino ai primi di gennaio 1924, epoca in cui si attuò la roentgenterapia ed il trattamento con speciali preparati arsenicali.

Le applicazioni radioterapiche furono iniziate il 4 gennaio 1924 con due fuochi crociati al collo, somministrando per ogni campo 1/3 D. E. a 23 cm. di D. F. Eguale tecnica fu seguita per tre nuove applicazioni compiute ai primi di marzo in giorni successivi.

Il 23 di aprile, risultava nel complesso appianata la massa gangliare, si eseguì un unico campo a 35 cm. di distanza focale, con somministrazione di 1/2 D. E.

In seguito a questa terapia la tumefazione andò rapidamente regredendo dapprima, per poi ricomparire nuovamente specie nella zona posteriore della regione latero cervicale destra; ma dopo le ultime applicazioni roentgenterapiche, praticate nell'aprile, le masse ganglionari diminuirono stabilmente di volume ed i singoli elementi si fecero notevolmente più duri. Dimessa il 10 agosto 1924 dalla Clinica si presentò con la stessa sintomatologia nel febbraio del 1925. L'esame obbiettivo mise in evidenza nella regione latero cervicale destra tumefazioni gangliari del volume di una nocciola; la temperatura era alla sera modicamente febbrile; non si riscontrava aumento del fegato e della milza. Fu somministrata in una sola applicazione radioterapica 1/2 D. E. In seguito si potè notare una modica diminuzione dei singoli elementi gangliari.

La bimba fu dimessa il giorno 20 marzo successivo in buone condizioni; dopo pochi mesi però le ghiandole ricominciarono ad ingrossarsi ed i parenti riportarono nuovamente la piccola in Clinica ove fu curata ambulatoriamente con nuove applicazioni di raggi Roentgen.

Nel settembre 1925 fu somministrata 1/2 D. E. a 35 cm. su la regione latero cervicale destra e 1/2 D. E. a 23 cm. sulla regione sopraclaveare dello stesso lato.

Nel dicembre 1925 fu ripetuto un ciclo nelle identiche condizioni sopra riferite e ancora si insistette nel maggio del 1926, nel novembre 1927, nell'aprile 1928, raggiungendo ogni volta i 2/3 di D. E.

Rimase in condizioni discrete sino al 28 agosto 1928, epoca in cui ricomparvero nuovamente tumefazioni gangliari, febbre e decadimento generale per cui fu accolta per la terza volta in Clinica. L'esame obbiettivo metteva in evidenza numerosi pacchi ghiandolari latero cervicali e angolo mandibolari, specie a destra, micropoliadenia negli altri territori. Negativo l'esame cardio polmonare; addome trattabile, milza palpabile. Fegato ad un dito dall'arco costale.

La cutireazione praticata in diversi tempi fu ancora negativa. L'esame del sangue dava i seguenti risultati: a fresco eritrociti discretamente pigmentati con spiccata tendenza a disporsi a pila di monete; non anisocitosi, nè poichilocitosi. La colorazione vitale (Cesaris-Demel) non metteva in evidenza sostanza granulo filamentosa, numerosi gruppi di piastrine. Alla conta: globuli rossi 3.600.000: globuli bianchi 9.800. Formula leucocitaria: neutrofili 71 %; eosinolili 1·5 %; basofili 0,5 %; linfociti 15 %, monociti 12 %. Emoglobina 6 %, valore globulare 0,53.

Furono istituite nuovamente cure roentgenterapiche associate ad una terapia arsenicale (arsacetina). Fu raggiunta la D. E. su ambedue le regioni latero cervicali, facendo irradiazioni alternate sui due campi in sei giorni successivi, alla distanza di 30 cm.

Di poi a una settimana di distanza, in considerazione della splenomegalia constatata, venne irradiato l'ipocondrio sinistro con due campi, l'uno ventrale, l'altro dorsale, sui quali, nel giro di sei giorni, fu pure raggiunta la D. E. alla distanza di 30 cm. Anche questa volta le ghiandole diminuirono di volume e le condizioni generali andarono lentamente migliorando, ma per poco tempo.

Dopo 8 mesi ritornava nuovamente in Clinica con la solita sintomatologia in preda ad un grave deperimento.

Tenuto conto che la cute del lato destro del collo aveva subìto già ripetute irradiazioni, e dopo le ultime applicazioni aveva presentato intenso eritema, ci si limitò ad irradiare la regione latero cervicale sinistra sulla quale in quattro sedute e alla distanza di 30 cm. venne raggiunta la D. E.

Dopo queste applicazioni e nuove cure arsenicali, le ghiandole si ridussero di volume, la febbre scomparve e il peso andò aumentando; si ebbe un notevole miglioramento delle condizioni generali. La cutireazione ripetuta anche stavolta fu negativa. Venne dimessa dopo due mesi di degenza. Dopo poche settimane però le ghiandole aumentarono nuovamente di volume; la febbre fece la sua ricomparsa raggiungendo massimi di 38°-28,5°, assumendo un carattere tipicamente ondulante; le condizioni generali andarono rapidamente decadendo. Nel settembre del 1929 fu praticata un'ultima serie di irradiazioni su le regioni latero cervicali, raggiungendo su ogni campo i 2/3 della D. E. a 30 cm. di distanza.

Fu riportata in Clinica il 20 dicembre 1929.

Un esame di sangue allora praticato dava i seguenti risultati:

A fresco: tendenza delle emazie a disporsi a pila di monete; non anisocitosi nè poichilocitosi. La colorazione vitale (Cesaris-Demel) metteva in evidenza rare emazie contenente sostanza granulo filamentosa. Alla conta: globuli rossi 3.360.400, globuli bianchi 13.000. Formula leucocitaria: granulociti neutrofili 75 %, eosinofili 2 %, linfociti 11 %, monociti 10 %, mielociti 1, monoblasti 1.

La cutireazione fu ancora negativa. Tenuto in considerazione le particolari condizioni in cui si trovava la cute del collo, non si giudicò conveniente praticare ulteriori irradiazioni e si sottopose la paziente ad una cura arsenicale e ad iniezioni di Stibional, che non recarono benefici apprezzabili. Le ghiandole del collo andarono aumentando, comparvero pacchi ghiandolari anche alle regioni inguinali; la bimba venne a morte dopo due mesi di degenza, in preda ad una progressiva cachessia, il 16 febbraio 1930.

Alla necroscopia, eseguita il 17 febbraio 1930 (Dr. *Dagnini*), si ebbe il seguente reperto:

Cadavere di bimba di costituzione scheletrica regolare, in condizioni di nutrizione scadenti: la pelle è pallidissima, eccezione fatta del dorso ove esistono delle chiazze ipostatiche; edema degli arti inferiori. Ai lati del collo esiste una grossa tumefazione bernoccoluta che si estende largamente sia verso la spalla che verso le regioni parotidee: la cute soprastante è assottigliata, tesa, ma non aderente: grossa cicatrice in corrispondenza della regione latero cervicale destra, corrispondente alla incisione per il prelevamento dei gangli per la biopsia.

Calotta cranica normale di forma; suture e fontanelle saldate; superficie superiore della dura madre normale, normali pure i seni meningei; le meningi molli sono normali; all'esame della massa encefalica nulla di notevole.

La tumefazione descritta ai lati del collo è costituita da un voluminosissimo gruppo di ghiandole linfatiche tumefatte, che tendono la pelle sovrastante e che si infiltrano negli interstizi posti fra i muscoli. I gangli costituenti tale massa presentono le dimensioni più varie: alcuni sono piccoli come grani di riso, mentre altri raggiungono le dimensioni di una noce; ciascun ganglio resta isolato dall'altro, non esiste in alcun punto fusione. La consistenza dei gangli è molto aumentata; la superficie esterna è grigia; al taglio si nota stridore, la superficie è di colore grigio, in alcuni color carne di pesce; altri gangli con gli stessi caratteri si trovano nel cavo ascellare destro e nelle regioni inguinali.

Cavità toracica: Residui male riconoscibili del timo. Nulla di notevole al cuore:

Nel mediastino e all'ilo di entrambi i polmoni esistono gangli del tutto simili ai precedenti. I polmoni hanno volume normale, sono pallidi, un po' più consistenti che di norma. Al taglio si riscontra nelle regioni della base notevole edema; non zone d'infiltrazione caseosa. Gli organi del collo non presentano alterazioni macroscopiche.

Cavità addominali: il peritoneo è liscio, lucido e umido, i visceri dell'addome hanno posizione normale. Si trovano numerosi gangli, coi caratteri di quelli già riscontrati, all'ilo della milza e del fegato e nella regione lombare; pochi gangli, non molto grossi, si trovano nel mesentere. La milza appare ingrossata; pesa 189 gr., è rosso scura, con capsula rugosa; nella sua superficie esterna sporgono pochi nodi irregolari grigiastri; al taglio tipico aspetto di milza porfiroide. Il fegato è ingrandito, molle, giallastro, con struttura acinosa conservata; la cistifellea e le grosse vie biliari sono integre; anche il pancreas è macroscopicamente intatto, così lo stomaco. Intestino tenue normale; lieve catarro del colon. Integre le capsule surrenali; reni normali di volume e consistenza; caspula propria bene svolgibile; al taglio la corteccia è spessa come di norma, è però alquanto grigiastra e pallida. Nulla di notevole all'esame macroscopico delle piramidi di Malpighi. Integre le vie urinarie inferiori ed i genitali.

Esame istologico: Ghiandole. Il reperto istologico delle linfoghiandole non lascia più riconoscere la loro normale struttura: non distinzione fra sostanza corticale e midollare, non seni, non tessuto linfatico se non in iscarse traccie. L'organo è sostituito da un tessuto di granulazione in cui si riconoscono cellule epitelioidi, plasmacellule, rari eosinofili, granulociti neutrofili, linfociti or più or meno abbondanti, e cellule grandi, ricche di protoplasma, fornite di un grosso nucleo; questo è sferico o bilobato, intensamente colorato, oppure si trovano più nuclei nella parte centrale delle cellule (cellule di Sternberg).

Abbiamo eseguito anche il metodo di Bielschowsky per la dimostrazione delle fibre a graticciata ed abbiamo riscontrato che esse sono, in alcune ghiandole, specie quelle del collo che avevano subito la irradiazione 7 mesi prima della morte, notevolmente aumentate di numero e di spessore. Nelle aree dove la produzione connettivale è abbondante, gli elementi del tessuto granulomatoso appaiono scarsi; tra essi è però possibile riconoscere qualche cellula di Sternberg e cellule epitelioidi (fig. 1 e 2). Si tratta qui del tipico tessuto di granulazione proprio del linfogranuloma maligno, per cui non insistiamo ulteriormente su questo reperto.

Milza. La capsula appare ispessita e l'organo fortemente invaso dal linfogranuloma, restando, specie in alcuni tratti, quali vestigia spleniche, grosse travate connettivali e residui di corpuscoli di Malpighi (fig. 3 e 4).

Numerosi appaiono nell'organo i focolai granulomatosi e, anche dove vi è abbondanza di connettivo, si osserva spesso qualche cellula di Sternberg più o meno caratteristica. I vasi, specie i venosi, presentano un notevole ispessimento della loro parete. Anche nello stesso organo gli stadi di sclerosi e le zone in cui il tessuto di granulazione è ricco di cellule, si vedono alternarsi gli uni vicino agli altri.

La colorazione con il metodo di Bielschowsky mette in evidenza un forte aumento di numero e di spessore delle fibre a graticciata, ma ciò che più caratterizza l'alterazione dell'organo sono i focolai sclero-jalini sia per il loro numero, che per la forma che assumono; sono costituiti da un centro jalino il quale alla periferia si continua con un gran numero di travate fibrose, spesse, dense, che con gli estremi si intrecciano con le vicine ed in alcuni punti raggiungono la trama fibrosa della capsula avvolgente l'organo.

Fegato e reni. Si presentano in avanzata degenerazione torbido-grassa; non si osservano localizzazioni granulomatose.
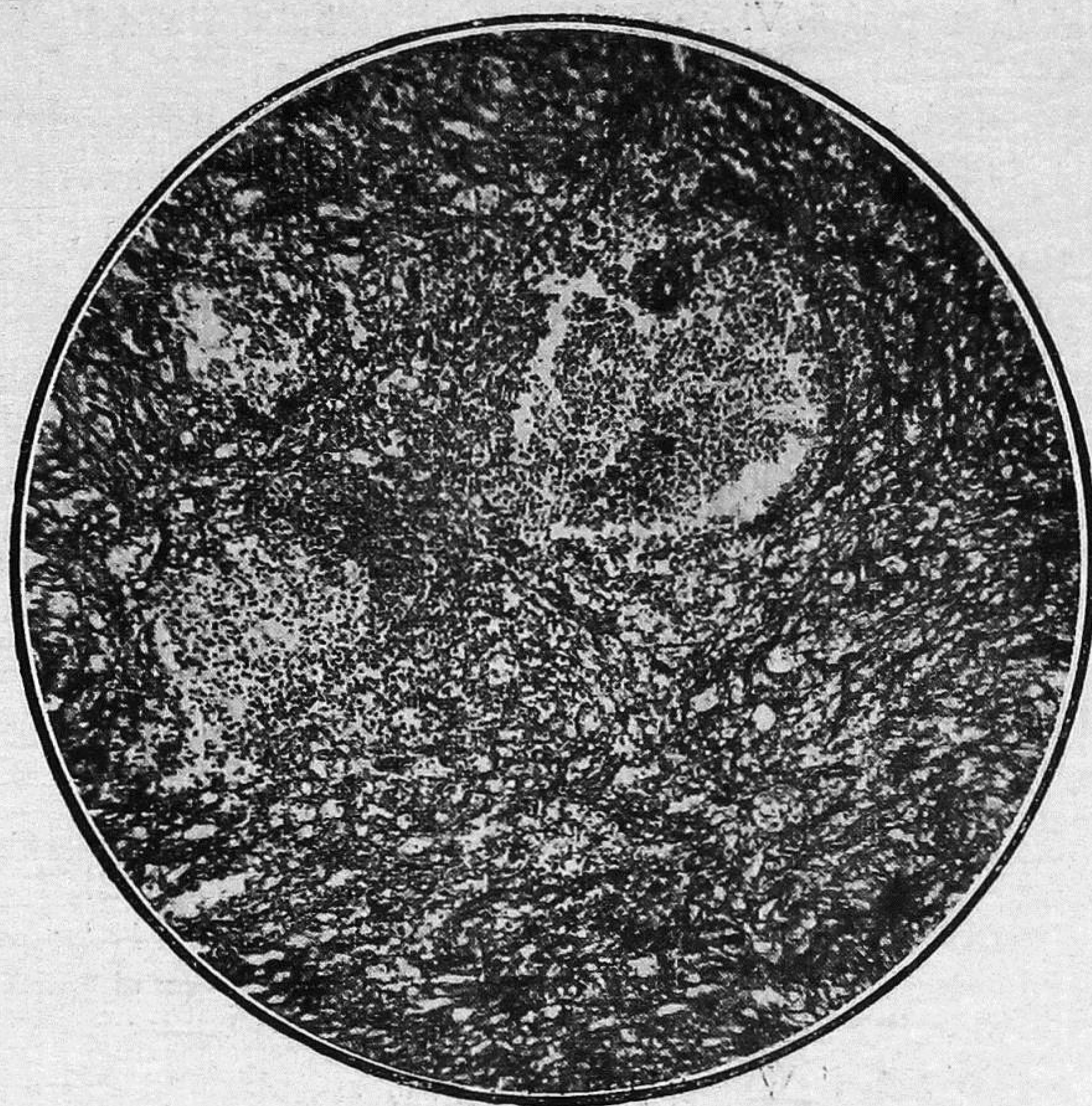
Fig. 1 - Linfoghiandole latero cervicali irradiate 7 mesi avanti la morte e prelevate alla autopsia. È evidente la sclerosi dei fasci del reticolo, sia allo interno che allo esterno del follicolo.

(Oculare da presa Reichert; obb. Koristka 16 mm. apocromatico; colorazione col metodo Bielschowsky-Maresch).
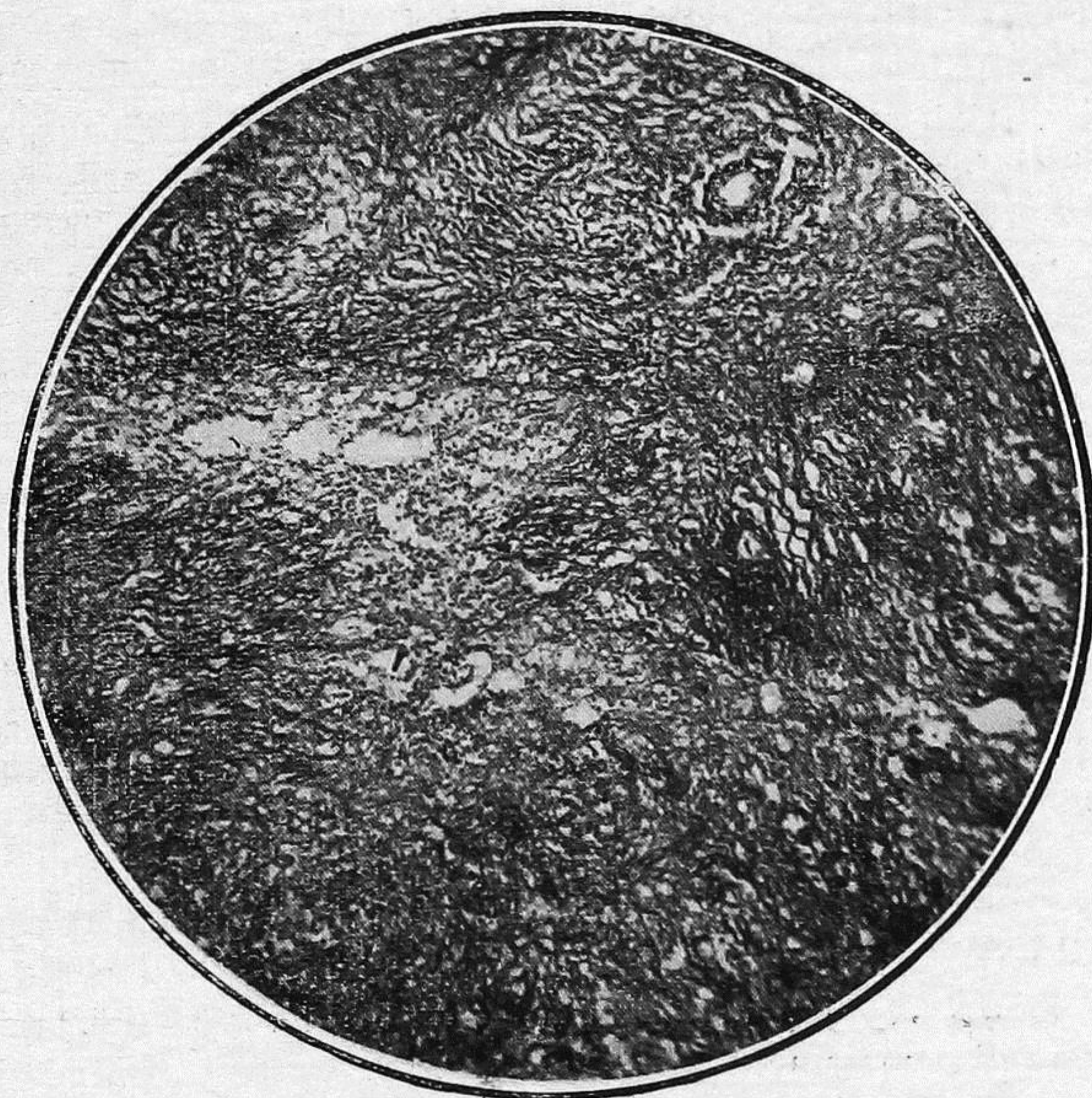
Fig. 2 - Le stesse ghiandole di cui sopra; addensamento connettivo; è però ancora riconoscibile la struttura normale. (Obbiettivo ed oculare come sopra).

CASO III. *T. Raniero*, anni 5. Viene presentato all'ambulatorio della Clinica il 18 settembre 1924.

Da circa sei mesi è stata osservata nella regione latero cervicale sinistra l'insorgenza d'una tumefazione indolente, che, dapprima del tumore d'una nocciuola, andò poi lentamente aumentando. In questo periodo non sono state rilevate elevazioni termiche: il bambino ha invece accusato *intenso prurito*. Negli ultimi tempi le condizioni generali sono alquanto deperite.

Il bimbo è nato a termine, ha avuto allattamento materno. All'età di tre anni ha sofferto la pertosse complicata con bronco polmonite. Nulla nell'anamnesi famigliare: negata la lue e la tubercolosi. Negative la cutireazione alla tubercolina e due intradermoreazioni nelle diluizioni all'1:10.000 e 1:5.000.

L'esame radiografico del torace non dimostra nulla degno di particolare rilievo.

L'esame del sangue praticato il 21 settembre 1924 diede il seguente risultato:

A fresco: Globuli rossi abbastanza colorati, con normale tendenza alla disposizione a pila di monete. Modica anisocitosi, non poichilocitosi. Con la colorazione vitale si mettono in evidenza numerosissime piastrine e rare emazie con sostanza granulo filamentosa.

Conta: Gl. r. 4.600.000; Emoglobina 9 °/₀; V. G. 0,65; Gl. b. 5.200. *Formula leucocitaria*: Mielociti neutrofili 1,5 °/₀; granulociti neutrofili 74 °/₀; eosinofili 0,5 °/₀; linfociti 9,5 °/₀; monociti 14 °/₀; forme di Turck 0,5 °/₀. Non si sono riscontrati elementi della serie emoglobinica nel contare 200 globuli bianchi.

Negativa la reazione di Wassermann eseguita sul siero di sangue.

Fu prescritta una cura arsenicale e s'iniziò una serie di applicazioni roentgenterapiche: in due giorni successivi (25 e 26 settembre 1924) venne somministrata sulle masse gangliari latero cervicali di sinistra I.D.E. alla distanza di 35 cm..

Il bimbo fu ripresentato il 28 d'ottobre in condizioni migliorate: i gangli latero cervicali erano assai regrediti, il peso corporeo leggermente aumentato. La temperatura aveva presentato rare elevazioni oltre il livello normale.

In due giorni ed in due sedute vennero ancora somministrati su la regione latero cervicale di sinistra 2/3 di D.E. alla distanza di 35 cm.. Fu contemporaneamente ripetuta una intradermoreazione alla tubercolina sempre con esito negativo.

Da questo momento si iniziarono rialzi termici giornalieri fino a 38°,5.

Una terza intradermo reazione alla tubercolina (0.10 di soluzione 1:100) diede ancora esito negativo.

Il 27 novembre 1924 si potè osservare la quasi totale scomparsa dei gangli al collo, e la comparsa invece d'una grossa ghiandola nella regione ascellare sinistra. Alla radioscopia del torace si constatò una discreta reazione ilare e l'opacamento del mediastino posteriore.

Su la regione ascellare sinistra fu somministrata I.D.E. alla distanza di 35 cm..

Il bambino viene ricoverato in Clinica il 10 dicembre 1924.

Esame obbiettivo: Costituzione scheletrica normale, stato di nutrizione scadente, cute intensamente pallida. A carico dell'apparato ganglionare linfatico si notano numerosi piccoli gangli, duri, indolenti, di volume variabile da quello di un chicco di grano a quello di un cece, mobili su i tessuti sottostanti, ai lati del collo e sulla regione ascellare sinistra; micropoliadenia nelle altre regioni.

Al torace si nota ottusità sulle apofisi spinose fino alla IVª vertebra toracica; ipofonesi sulle paravertebrali in corrispondenza delle prime vertebre toraciche, e sulla regione sottoclaveare sinistra. Suono chiaro sul resto dell'ambito. All'ascoltazione sulle zone di smorzamento si avverte respiro soffiante, trasmissione della voce afona, broncofonia. Non fatti umidi. Nulla di particolare all'esame del cuore.

Addome trattabile, il fegato arriva col margine superiore all'8° spazio interco-
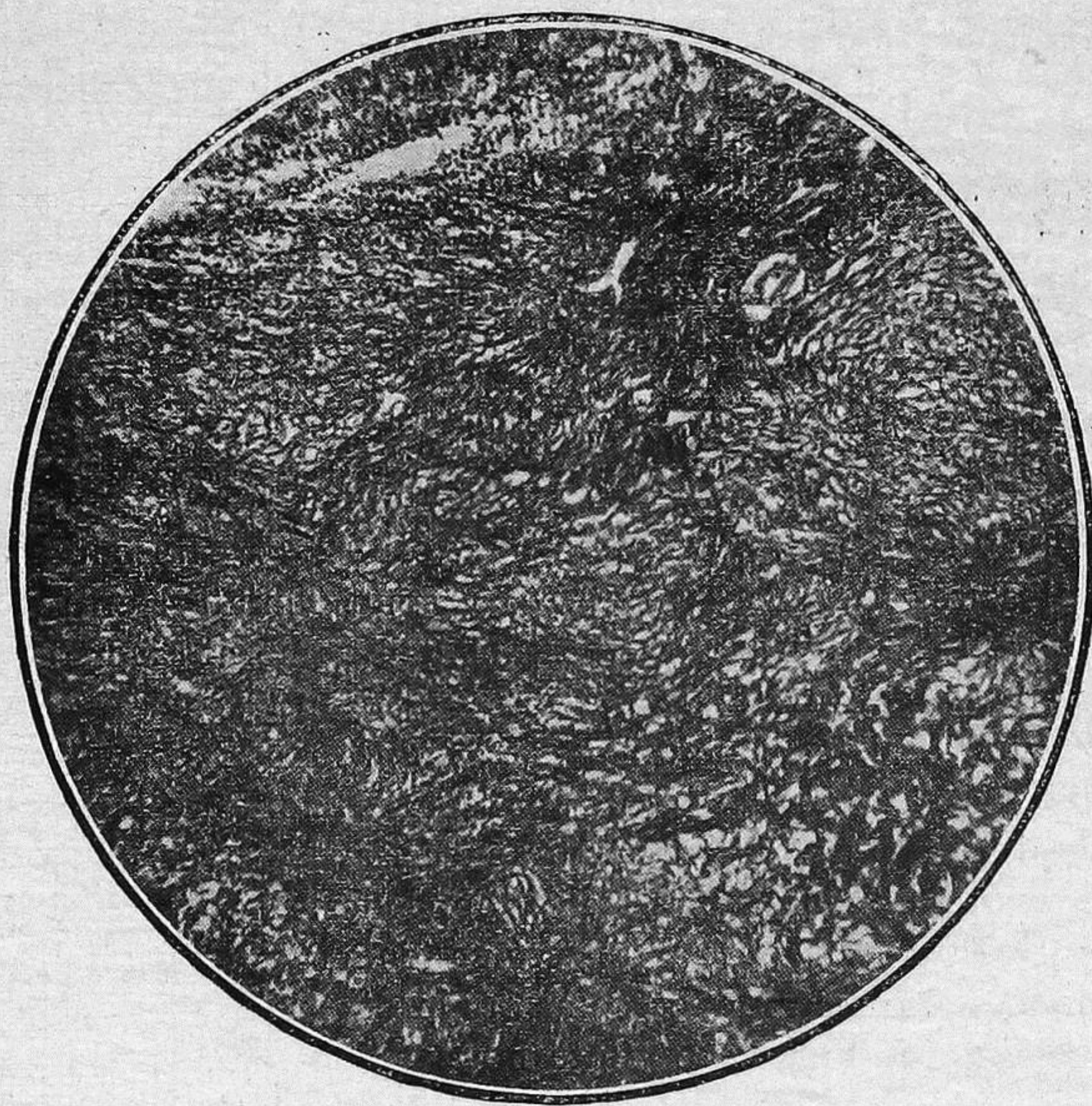
Fig. 3 - Milza. Zona di intensa proliferazione connettivale, con formazione di grossi fasci di cui alcuni in preda a jalinosi. L'organo era stato irradiato 16 mesi avanti la morte.

(Oculare da presa Reichert; obb. Koristka 16 mm. apocromatico; colorazione con il metodo Bielschowsky-Maresch).
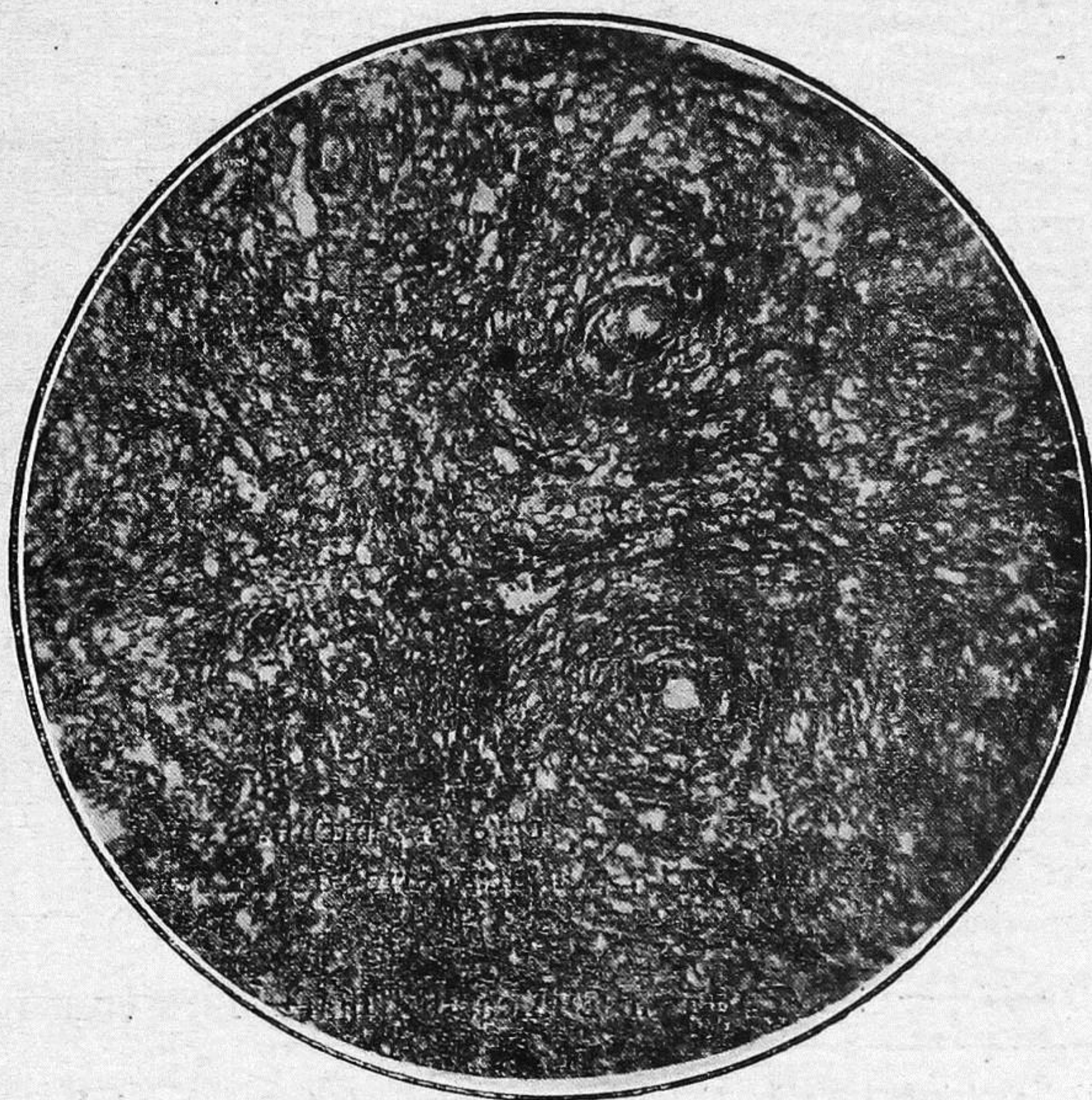
Fig. 4 - Milza. Coesistenza di zone in cui la struttura adenoidea è ancora riconoscibile, con altre in cui vi è spiccata proliferazione connettivale con accenno a degenerazione jalina delle fibre. (Oculare e colorazione come sopra).

stale, il margine inferiore si palpa ad un dito dall'arco di consistenza normale; non si palpa la milza il cui limite superiore si delimita a livello dell'8ª costa.

Nulla di particolare negli altri organi.

Esami speciali: Negativo l'esame delle urine e delle feci; Un esame del sangue praticato il 10 dicembre 1924 dà i seguenti valori: a *fresco* i globuli rossi sono un poco pallidi con normale tendenza alla disposizione a pila di monete non poichilocitosi, modica anisocitosi.

Colorazione vitale: Numerose emazie con sostanza granulo filamentosa; si nota policromatofilia a carico di alcuni globuli rossi.

Conta: Gl. r. 4.575.000; Gl. b. 7.666; Emoglobina 7,5 °/₀. Formula leucocitaria: Polinucleati neutrofili 77,5 °/₀; mielociti neutrofili 2 °/₀; linfociti 4,5 °/₀; monociti 15 °/₀; forme di Turck 1 °/₀; su 200 Gl. b. si sono contati 4 eritroblasti basofili.

Il 20 dicembre 1924 s'inizia l'irradiazione del torace attraverso a due porte d'ingresso, l'una sternale, l'altra dorsale, alla distanza di 30 cm.. A dosi refratte, nello spazio di dieci giorni, si raggiunge sui due campi la D.E..

Il 9 gennaio 1925 si procede inoltre all'irradiazione di tumefazioni addominali somministrando 1/3 di D.E. per tre sedute successive.

Un ultimo esame di sangue praticato dopo queste irradiazioni dà i seguenti valori: *a fresco*: globuli rossi pallidi con scarsa tendenza a disporsi a pila di monete, notevole anisocitosi e poichilocitosi; la grande maggioranza delle emazie appare foggiata a falce o a semiluna e sono tutte notevolmente più trasparenti che di norma. Con la colorazione vitale (Cesaris-Demel) si mettono in evidenza scarse emazie con sostanza granulo filamentosa, piastrine numerose ben agglutinate, in gruppi abbastanza numerosi, di volume e forma pressochè normali. Alla *colorazione alla Pappenheim*: policromatofilia a carico di parecchi globuli rossi. *Alla conta*: Gl. r. 1.387.000; emoglobina 4,82; V. G. 0,64; Gl. b. 2.166. Formula leucocitaria: Polinucleati neutrofili 79 °/₀; eosinofili 1 °/₀; monociti 15 °/₀; linfociti piccoli 4 °/₀; forme Rieder 1 °/₀. Su 100 globuli bianchi si sono notati un eritroblasto basofilo e due eritroblasti ortocromatici.

Un esame radiografico praticato il 6 gennaio 1925 rivela in corrispondenza della regione ilare destra masse gangliari che si spingono in basso fino al diaframma ed occupano il seno freno pericardico, che risulta perciò completamente opacato. Il profilo di ambedue le cupole diaframmatiche è situato ad un livello superiore alla norma, ma non si presenta alterato nei suoi contorni.

Decorso. La temperatura, che all'ingresso in Clinica raggiungeva dei massimi di 37°,4-37°,5, andò assumendo un andamento tipicamente ondulante con massimi di 39°,5-39°,7. Il pallore della cute e la denutrizione andarono rapidamente aumentando, comparvero edemi al volto ed agli arti inferiori e negli ultimi giorni di degenza numerose petecchie. Le ghiandole, non ostante il trattamento roentgenterapico, andarono lentamente aumentando, comparvero nuovi pacchi ghiandolari nelle regioni inguinali e nei quadranti inferiori dell'addome; la milza non fu mai palpabile. L'addome si fece teso, meteorico; non fu mai posta in evidenza la presenza di liquido nel cavo peritoneale.

Furono praticate nel frattempo cure ferro arsenicali.

Fu dimesso, in condizioni gravi, per desiderio dei parenti, il 12 gennaio 1925. Non fu permessa la biopsia.

CASO IV. *G. Osvaldo*, anni 3. Entra in Clinica il 4 marzo 1925, viene poi seguito ambulatoriamente.

Essendo il bambino in età di circa un anno e mezzo, e cioè negli ultimi mesi del 1923, la madre si accorse della presenza nella regione laterale sinistra del collo d'una tumefazione piuttosto dura, indolente, che si andò lentamente accrescendo fino

a raggiungere il volume di un uovo di pollo. Non fu notato febbre, nè tosse, nè deperimento delle condizioni generali.

Nell'aprile del 1924 la massa descritta venne chirurgicamente asportata; la ferita operatoria guarì in circa una settimana, ma dopo appena un mese fu notata nell'istessa regione la comparsa di numerose piccole tumefazioni, che a loro volta crescendo formarono un conglomerato che nell'autunno del medesimo anno raggiunse il volume di un grosso mandarino. La cute soprastante si mantenne sempre integra.

In questo periodo le condizioni generali andarono scadendo, ma non eccessivamente. Nessun dato anamnestico importante.

Esame obbiettivo: Costituzione scheletrica regolare. Scarso pannicolo adiposo. Reticolo venoso sottocutaneo assai sviluppato in corrispondenza della porzione superiore della parete toracica anteriore.

A carico dell'apparato ganglionare nella regione carotidea e sopraclaveare di sinistra si nota una tumefazione del volume complessivo di un mandarino, mobile, di consistenza dura elastica, costituita da parecchi elementi gangliari ingrossati.

Micropoliadenia alle regioni latero cervicale destra, ascellari, inguinali. Nulla al torace e al cuore.

Addome trattabile: il fegato raggiunge con il margine superiore la VI[a] costa mentre il margine inferiore deborda di un dito dall'arco costale. La milza non riesce palpabile e la sua area d'ottusità non risulta ingrandita. Nulla a carico degli altri organi ed apparati.

Esami speciali: Nulla nelle urine e nelle feci.

L'esame radiologico del torace consente di porre in evidenza una riduzione di trasparenza nei due terzi superiori del mediastino posteriore.

L'esame del sangue a fresco dimostra: Gl. r. ben colorati, con normale tendenza a disporsi in pila di monete; modica anisocitosi, non poichilocitosi. Con colorazione vitale (Cesaris-Demel) si mettono in evidenza numerose piastrine, scarsa sostanza granulo filamentosa.

Alla conta: Gl. r. 4.945.000; Hb 9,48 %; V. Gl. 0,79; Gl. b. 6.666. Formula leucocitaria: Granulociti neutrofili 79,5 %; eosinofili 1 %; linfociti 7,5 %; monociti 12 %. Su 200 elementi della serie bianca fu riscontrato un eritroblasto basofilo.

Il 16 giugno 1925 vennero asportate con biopsia alcune ghiandole dalla regione latero cervicale sinistra: l'esame istologico pose in evidenza un tipico tessuto di Paltauf-Sternberg.

Negativa la ricerca del bacillo di Koch tanto nelle sezioni quanto nel centrifugato d'un ganglio digerito in antiformina. Negativi i controlli biologici in cavie.

Negative ripetutamente la cuti e la intradermoreazione alla tubercolina umana e bovina.

Decorso: Durante i due primi giorni di degenza in Clinica furono notati modici rialzi termici, di poi la temperatura si mantenne normale. In tale periodo fu iniziata una cura arsenicale e furono fatte applicazioni Roentgen con le seguenti modalità: Una D. E. su la regione latero cervicale sinistra raggiunta alla distanza focale di 30 cm.. Una D. E. aggiunta su la reazione laterocervicale destra, alla distanza di 23 cm. facendo convergere il fascio su le masse adenopatiche di sinistra.

Il bimbo dimesso dalla Clinica continuò a frequentare l'ambulatorio della Clinica per le ulteriori cure. Nel periodo immediatamente successivo alle irradiazioni si potè osservare una progressiva riduzione di volume della massa latero cervicale sinistra, in luogo della quale dopo circa quattro mesi residuavano solo piccoli gangli del volume circa d'un fagiuolo, mobili, indolenti, durissimi.

Dopo circa un anno dalla dimissione dalla Clinica, il bimbo viene ripresentato il 18 febbraio 1926 per un nuovo controllo. Durante tale periodo le condizioni generali erano andate notevolmente migliorando; solo negli ultimi tempi è insorta

tosse, lieve deperimento ed è stata notata la comparsa d'un ganglio al disotto dell'angolo sinistro della mandibola.

All'esame obbiettivo si nota ora in tale regione la presenza d'un ganglio del volume circa d'una noce. Lieve tumore di milza, che deborda di un dito trasverso dall'arco costale.

L'esame radiologico del torace dimostra l'esistenza d'una voluminosa massa mediastinica, che particolarmente viene a sporgere lungo il profilo sinistro dell'ombra cardiovascolare (fig. 5).

Lo stesso giorno sulla regione latero cervicale sinistra si somministra una D. E. alla distanza di 30 cm. D. F.. Il giorno seguente si praticano due irradiazioni nelle regioni paravertebrale e sottoclaveare di sinistra, somministrando in ambedue i campi 2/3 di D. E. alla D. F. di 23 cm.. facendo convergere i fasci in corrispondenza della massa mediastinica.
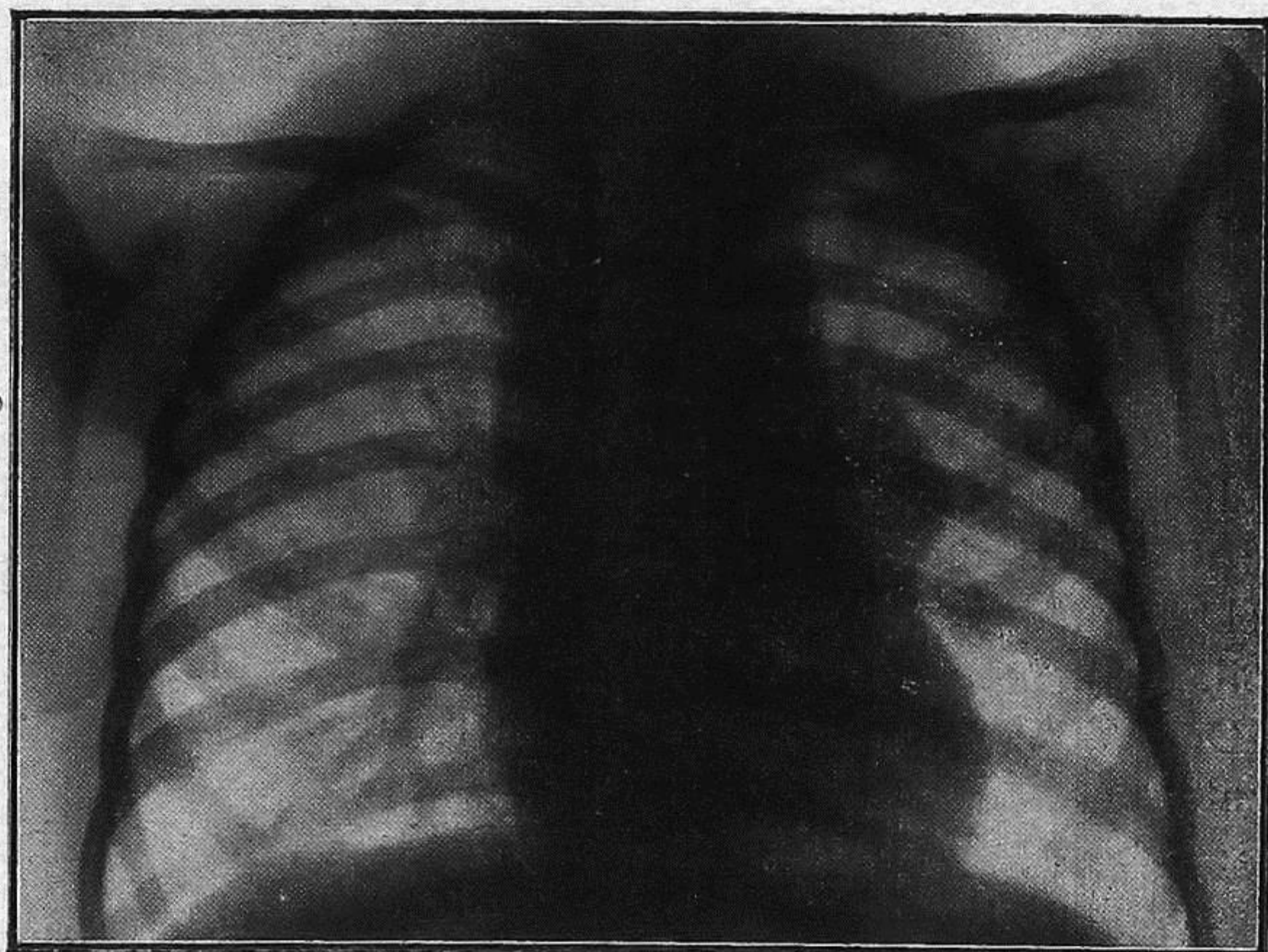
Fig. 5

Si rivede il bambino il 10 marzo 1925: si nota scomparsa del ganglio angolo mandibolare sinistro. La massa mediastinica, per quanto ridotta, è tuttora presente. Si pratica un'irradiazione nella regione paravertebrale sinistra, somministrando 1/2 D. E..

Segue un periodo di relativo benessere: nel dicembre dell'istesso anno per altro le condizioni generali vanno di nuovo peggiorando e compaiono periodi febbrili in cui si manifestano elevazioni termiche fino a 39°.

Il bimbo viene ripresentato il 30 gennaio 1927: si nota una maggiore tumefazione della milza il cui polo inferiore deborda di circa due dita trasverse dall'arco costale; voluminoso ganglio tracheobronchiale a sinistra. Vengono ancora praticate irradiazioni sulle regioni paratracheale e parasternale di sinistra, con somministrazione di 1/2 D.E. per ogni campo a 23 cm. di DF.

L'1 febbraio 1927 viene somministrata, seguendo eguale tecnica, 1/2 D.E. sulla regione splenica.

Il 27 febbraio 1927 si può constatare una evidente riduzione della milza e della massa tracheobronchiale di sinistra (fig. 6). In due giorni successivi vengono ripetute irradiazioni su tali regioni con modalità identiche a quelle della precedente seduta.

Dopo un temporaneo arresto il bimbo è andato progressivamente peggiorando: non è stato più ripresentato all'ambulatorio e abbiamo avuto notizia della sua morte, avvenuta in data non bene precisata, ma pare non oltre il giugno 1927.

CASO V. *A. Diego*, anni 3 1/2. Entra in Clinica il 16 giugno 1925.

Nel febbraio del 1925, nel corso di una bronchite, comparve una tumefazione gangliare del volume di una nocciola, alla regione latero cervicale sinistra. La tumefazione è andata lentamente aumentando ed attualmente raggiunge il volume di un uovo di gallina; non pare che il paziente abbia avuto febbre; i parenti hanno tuttavia notato un progressivo decadimento delle condizioni generali. Nulla nell'anamnesi famigliare e remota; negate la lue e la tubercolosi.

Esame obbiettivo: Condizioni generali discrete, conformazione scheletrica regolare, pannicolo adiposo scarso. La tumefazione ghiandolare posta ai lati del collo appare costituita da più ghiandole, staccate le une dalle altre, consistenti, mobili sui piani sottostanti, ricoperte da cute integra. Micropoliadenia nelle altre sedi.

Nulla di particolare all'esame dell'apparato cardio polmonare. Addome trattabile; non si palpa la milza: fegato ad un dito dall'arco.
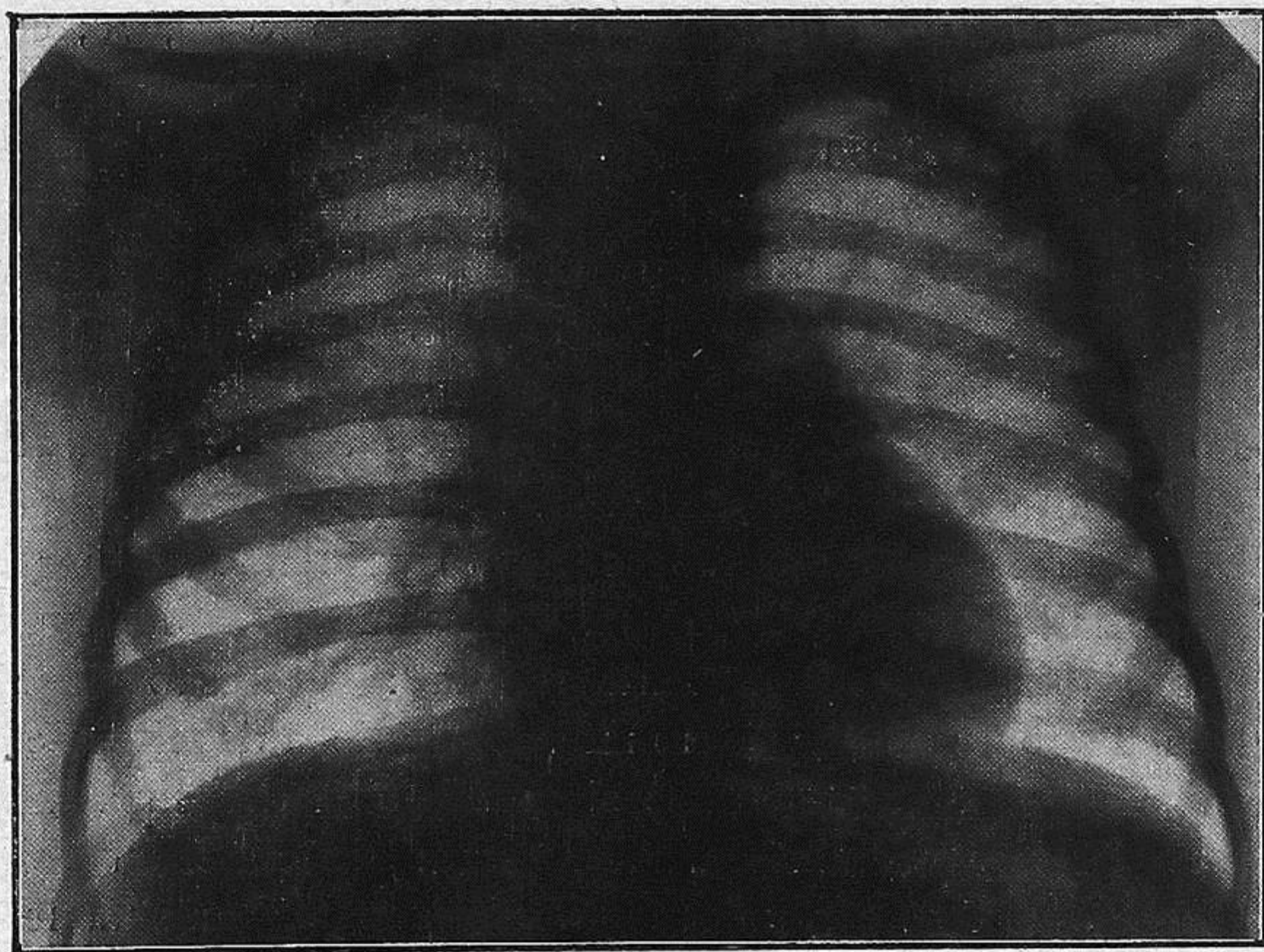
Fig. 6

Esami speciali: Nulla di particolare all'esame delle urine e delle feci; negative la cutireazione e la reazione di Wassermann.

Decorso: Fu praticata una cura arsenicale con arsacetina e ambulatoriamente il b. fu sottoposto a roentgenterapia; in due giorni (17 e 18 giugno 1925) fu somministrata sulla regione latero cervicale sinistra 1 D.E. alla distanza di 35 cm. fuoco-pelle. In seguito alle cure attuate si notò una rapida fusione delle masse.

Fu ripresentato al nostro ambulatorio solo dopo circa un anno: dai parenti apprendemmo che nel frattempo il bimbo si era ammalato di scarlattina da cui pare fosse guarito bene senza complicazioni. Le ghiandole, dopo tre mesi dall'irradiazione ripresero nuovamente a crescere, con esse ricomparve febbre che assunse un andamento ondulante, senza mai oltrepassare massimi di 38°. Le condizioni generali andarono nuovamente peggiorando.

All'esame obbiettivo si riscontrarono nella regione laterale sinistra del collo, e nella regione sopraclaveare corrispondente due pacchi ghiandolari del volume di un uovo di gallina, che presentavano gli stessi caratteri di quelli prima descritti.

L'esame clinico del torace mise in evidenza segni di adenopatia tracheo bronchiale confermati con l'esame radiologico.

Addome trattabile: non si palpano il fegato e la milza.

Venne nuovamente sottoposto ad irradiazione delle masse latero cervicali e sopraclaveari con le stesse modalità prima descritte: anche questa volta si ebbe la rapida fusione delle tumefazioni gangliari. In seguito il bimbo fu perduto di vista e non ci fu più dato di avere sue notizie.

CASO VI. *R. Gino*, anni 2. Entra in Clinica il 26 agosto 1925.

Circa un mese prima del suo ingresso in Clinica comparve una tumefazione nella regione latero cervicale destra, accompagnata da febbre elevata. La tumefazione era indolente e non dava molestia al bimbo, la cute sovrastante non era arrossata, nè alterata nel suo aspetto. In seguito le condizioni generali andarono mano mano scadendo.

Il bambino, nato a termine, da parto eutocico, ebbe allattamento materno. Soffrì all'età di diciotto mesi di enterite; un mese prima dell'insorgenza della presente malattia ebbe morbillo. Negative le notizie riguardanti l'anamnesi famigliare. Negate la tubercolosi e la lue.

Esame obbiettivo: Condizioni generali discrete; peso Kg. 9,070; cute pallida, sollevabile in ampie pieghe. Piccole emorragie puntiformi sparse su tutto l'ambito cutaneo. A carico dell'apparato linfatico si nota nella regione laterale destra del collo una tumefazione abbastanza voluminosa, indolente alla pressione, ricoperta da cute leggermente arrossata, mobile sui piani sottostanti. Alla palpazione si avverte che la tumefazione è costituita da vari gangli ingrossati, bene individualizzabili tra loro, del volume di una nocciola e forse più. Modica micropoliadenopatia nelle altre regioni. Nulla di notevole a carico degli organi toracici. Addome trattabile, si palpa la milza all'arco, il fegato a tre dita dall'arco.

Esami speciali: Cutireazione alla tubercolina ripetutamente negativa. Nulla di particolare all'esame delle feci e delle urine. Un esame morfologico del sangue praticato il 18 settembre 1925, diede i seguenti risultati: A fresco emazie pallide con tendenza normale a disporsi a pila di monete. Evidente anisocitosi e poichilocitosi. Con la colorazione vitale (Cesaris-Demel) si mettono in evidenza numerose emazie contenenti sostanza granulo filamentosa. Alla conta: globuli rossi 3.555.000; globuli bianchi 7.500. Emoglobina 7,32 °/₀; valore globulare 0,66. Formula leucocitaria: granulociti neutrofili 55 °/₀; eosinofili 1 °/₀; linfociti 40 °/₀: monociti 3 °/₀; cellule di Rieder 1 °/₀.

Decorso: Durante la degenza in Clinca le condizioni del bambino andarono progressivamente scadendo; la temperatura dapprima febbrile si fece in seguito normale. L'alvo divenne diarroico con numerose scariche giornaliere putride, mucose; gli esami microscopici delle feci esclusero la presenza di parassiti. Le piccole emorragie cutanee, notate all'ingresso in Clinica, si fecero in prosieguo di tempo più numerose, comparve pure anemia.

Fu sottoposto ad una cura arsenicale e ad un trattamento roentgenterapico. Furono fatte irradiazioni a giorni alterni il 19-21 e 23 settembre 1925 somministrando in tutto 2/3 di D. E. alla distanza di 23 cm. fuoco pelle su le masse latero cervicali di destra; 1/3 di D. E. su la regione splenica. Le masse latero cervicali di destra subirono da principio una notevole diminuzione di volume, ma poi rapidamente ripresero a crescere. L'anemia andò accentuandosi e si stabilì un grave stato di cachessia.

Non fu concessa la biopsia e il bimbo fu dimesso per volere dei parenti il 23 settembre 1925. Morì a domicilio il 25 gennaio 1926.

Caso VII. *F. Giulio Cesare*, anni 10. Entra in Clinica il 17 dicembre 1925.

Nato regolarmente a termine. Ha sofferto di rachitismo. A quattro anni s'infettò di morbillo, a sette anni fu affetto da parotite epidemica. Da qualche mese presenta rialzi termici serotini e sudori profusi. Ha convissuto con una zia materna affetta da un processo broncopolmonare cronico.

Esame obbiettivo: Bene conformato; cute pallida, scarso pannicolo adiposo. Numerose ghiandole, dure, mobili, indolenti, si palpano nelle due regioni latero cervicali e sottomandibolari, specialmente sviluppate a sinistra.

Al torace si avverte aumento del fremito nello spazio scapolovertebrale destro ove alla percussione si rileva modico smorzamento di suono. Qualche rantolo alla base di destra.

Il fegato presenta il suo limite superiore alla VI[a] costa sull'emiclaveare, il suo margine inferiore corrisponde all'arco costale. Il polo inferiore della milza si palpa a un dito al disotto dell'arco costale; la sua ottusità giunge superiormente alla VI[a] costa sull'ascellare media.

Esami speciali: Negativa la siero diagnosi per il tifo ed i paratifi.

Negativa l'agglutinazione per la melitense. Cutireazione alla tubercolina debolmente positiva. Intradermoreazione positiva intensa e persistente. R. W. negativa.

Nulla nelle urine, negativo l'esame delle feci.

Un'emocultura diede esito negativo.

L'esame morfologico del sangue praticato il 21 dicembre 1925 diede il seguente risultato: globuli rossi pallidi, con normale tendenza a disporsi a pila di monete, scarsa anisocitosi, non poichilocitosi. Con la colorazione vitale di Cesaris Demel si mettono in evidenza scarsi globuli rossi con sostanza granulo filamentosa. Non forme parassitarie. Alla conta: globuli rossi 3.345.000; globuli bianchi 4000; Hb. 6; valore globulare 0,70. Formula leucocitaria: granulociti neutrofili 57 °/₀, eosinofili 1, basofili 1, monociti 6, linfociti 35. Su 200 globuli bianchi contati, si sono notati 4 monoblasti ortocromatici.

L'esame radiologico del torace dimostra un marcato aumento degli ili, in corrispondenza dei quali spiccano focolai di calcificazione. Un grosso focolaio d'ombra situato nella propaggine superiore dell'ilo sinistro, grande quanto un grosso cece, presenta alla periferia un cercine opaco riferibile ad un guscio calcare.

Decorso: Il bambino restò degente in Clinica fino a tutto il 12 giugno 1926. Durante tale periodo si potè constatare che la febbre presentava un tipico carattere ondulante. Nel gennaio del 1926 insieme ad una cura arsacetinica fu iniziata la roentgenterapia con le seguenti modalità: il 29 gennaio 1926 s'irradiò il quadrante superiore sinistro dell'addome, su cui, alla distanza focale di 35 cm., venne raggiunta 1/2 D. E.

Nei giorni immediatamente successivi fn osservato un notevole aumento del volume della milza e dei gangli latero cervicali, specie quelli di sinistra, si constatò inoltre un acceleramento nella comparsa del ciclo febbrile.

Il 19 febbraio 1926 si somministrarono sulla regione latero cervicale sinistra 2/3 della D. E. alla distanza di 35 cm., e il giorno successivo 1/3 di D. E. sulla regione latero cervicale destra sempre alla stessa distanza focale.

Il 23 febbraio si irradiò ancora l'ipocondrio sinistro, con porta d'ingresso laterale, somministrando 1/3 di D. E. alla distanza di 35 cm.

Il 3 e il 4 marzo fu ancora portata su le due regioni latero cervicali una dose corrispondente a 1/6 di D. E., distanza focale di 35 cm.

Frattanto il volume della milza si era ridotto sino a non debordare più il polo dal bordo costale; le tumefazioni latero cervicali si erano ridotte a noduli poco più grandi di un seme di grano, altre erano del tutto scomparse. L'ultimo ciclo febbrile

iniziato sul finire del febbraio si estinse verso il 10 di marzo e dopo di allora non fu più notata comparsa di elevazioni termiche con analoghi caratteri.

Si osservò invece nel maggio un certo aumento nel volume della milza sulla quale in due sedute (21 e 24 maggio 1926) con un campo d'incidenza laterale, alla distanza di 30 cm. furono somministrati 2/3 di D. E.

Pronta fu la riduzione di volume del viscere, tanto da non poter essere più percepito alla palpazione il suo polo inferiore. Il bambino fu infine dimesso in condizioni generali ottime, il 12 giugno 1926.

Fu ricondotto in Clinica per un'affezione tonsillare acuta il 1° febbraio 1928; le condizioni generali si erano mantenute in buon stato. Non aveva avuto più periodi di piressia; la milza e le glandole latero cervicali avevano mantenuto il loro volume ridotto. Il margine inferiore del fegato era a un dito dall'arco costale.

L'esame radiografico del torace non dimostrava modificazioni appariscenti rispetto al precedente.

Fu iniziata una nuova cura arsacetinica e venne fatto un nuovo ciclo di irradiazioni su le regioni ipocondriche.

Fra il 9 febbraio 1928 e il 17 febbraio furono fatte sei sedute; per ogni campo d'ingresso (tre per ogni ipocondrio) fu somministrato 1/3 di D. E.

Venne dimesso il 19 febbraio 1928. Le condizioni generali si mantengono tutt'ora buone.

CASO VIII - *V. Bruno*, anni 6. Ingresso in Clinica 1° Novembre 1927.

Il bimbo nacque a termine, da parto eutocico, ebbe allattamento materno: non soffrì le comuni malattie esantematiche infantili, e stette sempre bene fino all'inizio della presente malattia.

Nulla nel gentilizio.

Circa tre mesi prima dell'ingresso in Clinica comparve febbre, con massimi di 39-°39°,5 e con notevoli remissioni giornaliere; la febbre assunse poi un andamento tipicamente ondulante, le condizioni generali andarono rapidamente scadendo, comparvero anemia, anoressia e, nei giorni che precedettero la spedalizzazione, edemi al viso ed agli arti; ebbe a parecchie riprese epistassi.

Esame obbiettivo: Costituzione scheletrica regolare, condizioni generali scadenti, pannicolo adiposo scarso, intenso pallore della cute che si presenta modicamente edematosa in corrispondenza del volto e degli arti inferiori.

Si palpano, nelle regioni latero-cervicali, numerosi gangli del volume di un cece, duri, mobili sui piani sottostanti, ricoperti da cute normale; micropoliadenia negli altri territori linfatici.

Negativo l'esame dell'apparato cardio polmonare.

Addome espanso, trattabile; la milza deborda di un dito e mezzo dall'arco costale, il margine è duro. il polo superiore arriva al VII spazio intercostale sull'ascellare posteriore; il fegato si palpa a due dita dall'arco ed arriva col limite superiore al V spazio intercostale.

Nulla di particolare negli altri organi ed apparati.

Esame di laboratorio: La cutireazione alla tubercolina e la intradermica all'1 : 10.000 ed all' 1 : 1000 ripetute prima e dopo l'irradiazione coi raggi X furono negative. Negativa la reazione di Wassermann ripetuta anch'essa prima e dopo la irradiazione. Nulla di particolare all'esame delle feci e delle urine; negativa la diazoreazione e la ricerca del corpo di Bence-Jones.

Un esame di sangue praticato il 6 novembre 1927 dà i seguenti risultati:

Colorazione a fresco: normale disposizione dei globuli rossi a disporsi in pila di monete, non anisocitosi, nè poichilocitosi. Colorazione vitale: si nota scarsa quantità di sostanza granulo-filamentosa. Globuli rossi 3.905.000, Globuli bianchi 7.000.

Emoglobina 7 %, Valore globulare 0,77. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili 57 %, eosinofili 5 %, basofili 1 %, monociti 12, linfociti piccoli 24, cellule di Turch 1.

L'esame radiologico del torace mette in evidenza strie vaso bronchiali più dense che vengono un po' a ridurre la normale trasparenza sotto apicale a destra. Seni pleurici e diaframma normali, mediastino posteriore ben trasparente; nulla a carico dell'ombra cardio vascolare.

Durante la degenza fu sottoposto a cure arsenicali e Roentgenterapia questa fu attuata in cinque cicli rispettivamente eseguiti nei mesi di novembre e dicembre del 1927; nei mesi di gennaio, marzo e dicembre del 1929.

Tenuto conto del volume ridotto e dell'aspetto sclerotico dei gangli latero cervicali non fu portata l'azione della radioterapia su di questi. Nel primo ciclo furono invece irradiati i quadranti superiori dell'addome, avendo cura di comprendervi i visceri ipocondriaci, mediante sei fuochi crociati: due anteriori, due laterali e due posteriori; D. F. 23 cm; per ogni campo eseguito in giorni successivi 1 D. E.

Nel secondo ciclo fu estesa l'irradiazione ai quadranti inferiori dell'addome, che vennero aggrediti con due campi anteriori e due posteriori, I. D. E. per ogni porta d'ingresso.

Nel terzo e quarto ciclo si insistette nell'irradiazione dei quadranti superiori dell'addome. Fu seguita la tecnica adottata nel I ciclo e per ogni applicazione eseguita fu somministrata 1/2 D. E.

Nel quinto ciclo fu irradiato con la stessa modalità il solo fegato.

Decorso: Sotto l'azione delle cure praticate le condizioni del piccolo paziente andarono lentamente migliorando, la temperatura andò assumendo valori normali, interrotti da piccole puntate termiche sino a 37°,6-37°,7; gli edemi scomparvero e la cute divenne meno pallida, il bimbo cominciò a nutrirsi più volentieri. La milza che all'ingresso debordava di circa un dito e mezzo dall'arco, sotto l'azione dei raggi Roentgen, si ridusse in limiti normali; le ghiandole latero cervicali si mantennero invece invariate.

Lo rivedemmo in due riprese nel nostro ambulatorio il 9 agosto 1928 ed il 2 dicembre 1929: il bimbo si presentava allora in buone condizioni fisiche; era un po' pallido, il pannicolo adiposo discreto; dall'epoca dell'uscita dalla Clinica non aveva più avuto febbre. Si palpavano ancora nelle regioni laterali del collo delle ghiandole del volume d'un pisello, dure, mobili, indolenti. La milza debordava di un dito dall'arco costale e giungeva col suo limite superiore all'VIII spazio intercostale sull'ascellare media, margine inferiore del fegato a due dita dall'arco costale.

Viene ricondotto in Clinica il 18 aprile 1931 in condizioni di salute scadenti: ematosi e stato di nutrizione deperiti, febbre, cutireazione nettamente positiva. All'esame clinico e radiologico segni di infiltrazione nel lobo polmonare superiore sinistro. Milza e fegato non aumentati rispetto ai precedenti controlli.

CASO IX - *B. Maria*, anni 3 1/2. Entra in Clinica il 7 dicembre 1927.

Dall'anamnesi risulta che la madre, contagiata di lue, praticò durante la gravidanza cure antiluetiche; il nonno materno morì per tubercolosi, ma non ha convissuto con la bambina. Questa è nata a termine: alla nascita pesava due chilogrammi ha avuto allattamento misto e non ha sofferto le comuni malattie esantematiche infantili; godette sempre buona salute sino all'inizio della presente malattia. Alla nascita ed in seguito non presentò manifestazioni luetiehe; risulta però che la bimba ebbe 5 serie di frizioni mercuriali.

Circa 9 mesi prima dell'ingresso in Clinica la bambina ha presentato, per poco più di un mese, febbre elevata sino a 38°-39°; quasi contemporaneamente all'inizio della febbre, comparve nella regione angolo mandibolare destra una tumefazione

che andò mano aumentando di volume, tanto da occupare la regione parotidea e masseterina anteriormente, e da estendersi posteriormente alla regione mastoidea invadendo quasi tutta la regione latero cervicale destra. La palpazione anche profonda di tale tumefazione non provocava dolore; essa si presentava piuttosto dura e del tutto mobile; le condizioni generali andarono negli ultimi tempi deperendo, quantunque non in modo eccessivo.

Esame obiettivo: Al suo ingresso in Clinica le condizioni generali erano abbastanza buone; peso corporeo Kg. 11.800. Al lato destro del collo si notava una tumefazione gangliare del volume di un'arancia, che risultava costituita da numerosi gangli conglomerati, ma ben delimitabili l'uno dall'altro, ricoperti da cute normale, mobile sui piani sottostanti. Alcune ghiandole formavano una propaggine inferiore che si avanzava nella regione sopraclaveare ed anteriormente nella regione sottoiocidea destra. Micropoliadenia nelle altre regioni.

Reperto toraco cardiaco negativo. Nulla in faringe. Addome trattabile; Il fegato all'arco; non si palpa la milza.

Esami speciali: Cutireazione e intradermoreazione all' 1 : 10.000 negative, negativa la R. W. nel siero di sangue.

L'esame radiologico mise in evidenza una discreta accentuazione della trama polmonare e un marcato sviluppo dell'ilo destro in corrisponenza del quale s'individuavano gangli tumefatti; nulla a carico del diaframma e dei seni pleurici.

Un esame del sangue praticato il 15 dicembre 1927 dava i seguenti risultati: a fresco globuli rossi di colorito normale con disposizione evidente a disporsi a pila di monete, non anisocitosi nè poichilocitosi. Con la colorazione vitale (Cesaris Demel) non si mettono in evidenza emazie granulo filamentose. Alla conta: Globuli rossi 3.413.000, Globuli bianchi 11.500, Emoglobina 8 %, Valore globulare 1,1. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili 48 %, eosinofili 5 %, linfociti 33 %, monociti 9 %, cellule di Rieder 1 %, cellule di Turck 1 %, cellule plasmatiche 2 %; non si vedono elementi immaturi della serie rossa.

Fu iniziata la roentgenterapia e sulla regione latero cervicale destra nello spazio di quattro giorni, fra il 13 e il 16 dicembre, viene somministrata 1 D. E. alla distanza di 30 cm.

Decorso: Durante il soggiorno in Clinica le condizioni della bambina, sotto l'azione della radioterapia e delle cure arsenicali, andarono migliorando; la febbre mostrò all'inizio modici rialzi termici alternati con periodi di apiressia, senza però assumere un andamento tipicamente ondulante. Le tumefazioni gangliari, sotto la azione dei raggi X andarono lentamente regredendo. Fu dimessa il 23 dicembre 1927 in condizioni generati discrete. Non fu permessa la biopsia.

CASO X - *B. Giovanni.* anni 3 1/2. Entra in Clinica il 26 novembre 1928.

L'inizio della malattia è fatto risalire all'agosto del 1926, in tale epoca i famigliari si accorsero di una lieve tumefazione nella regione latero cervicale destra: detta tumefazione era indolente alla palpazione, era ricoperta da cute normale, mobile sul piani sottostanti; le condizioni del bimbo erano buone; non fu mai notata febbre. La tumefazione andò progressivamente aumentando sino a raggiungere il volume di uovo di tacchino.

Il bimbo nacque a termine, da parto eutocico, non soffrì le comuni malattie esantematiche; ebbe allattamento materno. Stette sempre bene sino all'inizio della presente malattia. Negativa l'anamnesi famigliare. Negate la lue e la tubercolosi.

Esame obbiettivo: Condizioni di nutrizione discretamente buone; costituzione scheletrica regolare; modico pallore della cute e delle mucose. Al lato destro del collo si nota un pacco ghiandolare, della grossezza di un uovo di piccione, composto di ghiandole isolate, coperte da cute normale e mobile sui piani sottostanti.

Torace cilindrico; si nota lieve ipofonesi nella regione intrascapolo vertebrale destra, specie verso la base; ivi respiro soffiante con qualche rantolo. Ottusità sulle apofisi spinose fino alla III vertebra toracica. Nulla al cuore. Addome un poco espanso, ma trattabile; fegato in limiti; milza non palpabile. Nulla a carico degli altri organi ed apparati.

Esami speciali: Negativo l'esame delle urine e delle feci. Negativa la R. W. sul siero di sangue; *positiva intensa la cutireazione.* Un esame radiografico praticato il 28 novembre 1928 mette in evidenza nella metà superiore del campo polmonare destro una opacità corticale, di origine pleurica, dello spessore di 1/2 cm; addensamento simile, ma molto più sottile, si nota pure a sinistra, modica reazione dei gangli linfatici dell'ilo destro. Diaframma a profilo netto e regolare. Un esame di sangue praticato in 28 novembre 1929, dava i seguenti valori: a fresco: Globuli rossi di forma e dimensioni normali, con normale tendenza a disporsi a pila di monete. Colla colorazione vitale (Cesaris-Demel): scarsissimi globuli rossi a sostanza granulo filamentosa. Alla conta: Globuli rossi 4.170.000; Globuli bianchi 6.333, Emoglobina 8 °/₀ Valore globulare 0,86. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili 66 °/₀, eosinofili 4 °/₀; linfociti 22 °/₀; monociti 5 °/₀; cellule endoteliali 3 °/₀.

Il giorno 4 dicembre 1928 venne praticata una biopsia: si asportarono asetticamente dal collo, con facilità, due gangli del volume ciascuno di una grossa nocciola. Essi apparivano all'atto operatorio assolutamente liberi da aderenze coi tessuti circostanti, di consistenza aumentata, in nessun punto rammolliti, o degenerati. Al taglio si notò stridore e la superficie di sezione apparve regolare, povera di siero, color carne di pesce. La ricerca di parassiti e di bacilli di Koch nel succo gangliare fu negativa. L'esame istologico metteva in evidenza un tipico tessuto linfogranulomatoso ricco di polpa con numerose cellule di Sternberg e rari eosinofili. Colla colorazione di Ziehl-Nielsen e di Kirkenstein non furono mai riscontrati sulle sezioni germi acido resistenti o granuli di Schrön-Mircoli-Müch. Con la rimanente parte di un ganglio asportato si praticò la ricerca del bacillo di Koch previo trattamento con antiformina; tale ricerca fu negativa, come negativo risultò pure il controllo biologico in cavie.

Decorso: A cominciare dal 21 dicembre 1928 il bambino viene sottoposto ad applicazioni roentgenterapiche, mediante le quali nello spazio di 4 giorni viene somministrata I.D.E. alla distanza di 30 cm. fuoco pelle; queste non recarono al bambino alcun disturbo; sotto l'influenza del trattamento le ghiandole si ridussero rapidamente di volume ed i singoli elementi si fecero notevolmente più duri. A sei giorni di distanza dal trattamento radioterapico comparve improvvisamente febbre che raggiunse massimi di 38°,3 e su tali valori, con notevoli remissioni giornaliere, si protrasse per una diecina di giorni. Contemporaneamente comparvero in corrispondenza dell' emitorace destro i segni clinici e radiologici di un cospicuo versamento pleurico che andò poi rapidamente riassorbendosi, tanto che a dieci giorni dalla sua comparsa il suono plessico era notevolmente rischiarato; il fremito vocale tattile era ricomparso. La febbre, col miglioramento della sintomatologia clinica, scomparve. Fu dimesso il 12 gennaio 1929 in buone condizioni fisiche.

Si è saputo recentemente che, pur essendo in discrete condizioni di nutrizione, si sono da poco tempo riprodotte masse adenopatiche al collo.

CASO XI. *Z. Franco*, anni 4. Entra in Clinica il 29 maggio 1929.

Da circa un anno i parenti si sono accorti che il bambino presentava in corrispondenza del cavo ascellare sinistro una tumefazione, del volume di un uovo di gallina, indolente, mobile sotto la cute, di consistenza dura. Altre tumefazioni il cui volume oscillava fra quello di un pisello e quello di una nocciola, si notavano nella regione latero cervicale sinistra. Insieme a queste tumefazioni era comparsa febbre

a carattere ondulante, con massimi di 38°,5-39°; le condizioni generali andarono lentamente ma progressivamente decadendo. Nulla nell'anamnesi famigliare e remota: negate la lue e la tubercolosi.

Esame obbiettivo: Costituzione scheletrica regolare, condizioni generali scadenti, pannicolo adiposo scarso. All'esame obbiettivo le tumefazioni su descritte appaiono costituite da ghiandole distinte le une dalle altre, indolenti, consistenti, mobili sui piani sottostanti e ricoperte da cute normale. Nulla ai polmoni ed al cuore. Addome trattabile: fegato a tre dita dall'arco; milza ad un dito; il margine superiore si delimita in corrispondenza dell'VIII° spazio intercostale. Null'altro di particolare a carico dei vari organi ed apparati.

Esame di laboratorio: Nulla di particolare nell'esame delle feci e delle urine; negativa la ricerca dell'albumina di Bence-Jones e la diazoreazione. La cutireazione, la reazione di Wassermann nel siero di sangue sono negative.

L'esame radiografico mette in evidenza un ingrandimento dell'ombra mediana, nel suo tratto superiore, per la presenza di ombre a contorno policiclico, determinate da adenopatie tracheobronchiali. Seni pleurici liberi, diaframma regolare.

Un esame di sangue praticato il 31 maggio 1929 dava i seguenti valori: scarsa tendenza dei glob. rossi a disporsi a pila di monete, anisocitosi e poichilocitosi; emazie molto pallide. Colorazione vitale: due-tre emazie granulo-filamentose per campo. Alla conta: globuli rossi 2.030.000; globuli bianchi 11.800. Emoglobina 4 %; valore globulare 0.8. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili 72 %; linfociti 13 %; monociti e forme di passaggio 13 %; cellule endoteliali 2 %.

A scopo diagnostico gli furono asportati, con biopsia, due gangli della massa gangliare latero cervicale destra; l'asportazione fu facile perchè le linfoghiandole si isolarono agevolmente; la cicatrice guarì rapidamente per prima intenzione. L'esame istologico fece rilevare la presenza, diffusa a tutta la superficie gangliare, di tessuto di Paltauf e Sternberg; non necrosi, non sclerosi, non cellule di Langhans.

La ricerca accurata, in numerose sezioni, di bacilli acido resistenti fu negativa, negativa fu pure la ricerca nel sedimento di parte di un ganglio trattato con antiformina. Negativi i controlli biologici in cavie.

Decorso della malattia: Sotto l'azione di una cura arsenicale e delle applicazioni roentgenterapiche la temperatura andò diminuendo sino a raggiungere, verso la fine della degenza in Clinica, valori normali; gli ammassi ghiandotari si ridussero rapidamente di volume pur senza scomparire del tutto. Le condizioni generali si mantennero per altro scadenti: il bimbo era anemico, presentava marcata anoressia ed andava soggetto a profuse sudorazioni.

Viene dimesso per volere dei parenti, il 13 luglio 1929.

La radioterapia venne iniziata nel maggio 1929 presso l'Istituto di radiologia della Clinica medica di Bologna ed attuata con le seguenti modalità:

Su la regione splenica ed in tre sedute (11, 13 e 17 maggio) fu somministrata una D.E.: distanza foco-pelle 50 cm., campo 10 $\times$ 10, S.E. 36 cm., M.A. 2, filtri: Zn 0,5 mm. e Al 3 mm..

In tre sedute eseguite il 21, 27 maggio e il 3 giugno fu portata una D.E. su la regione sternale alla distanza focale di 30 cm., campo di 10 $\times$ 15, eguali gli altri dati.

Su un campo dorsale in eguali condizioni di tecnica venne infine somministrata I.D.E., in tre applicazioni praticate il 24 maggio, il 1° e 9 giugno.

Fu riportato in Clinica dopo circa due mesi, il 9 settembre in condizioni gravi; lo stato di nutrizione era scadente, presentava intensa anemia, astenia. Si palpavano nella regione ascellare, latero cervicale ed inguinale, numerosi ammassi ghiandolari coi caratteri di quelli sopra descritti. All'esame del torace si appressava una ottusità alla V^a vertebra toracica con segno di D'Espine positivo; ottusità anche sulle

paravertebrali dove si ascoltava respiro soffiante, reperto negativo nel resto dell'ambito. Al cuore soffio sistolico coi caratteri di un soffio inorganico. Addome globoso, meteorico: milza a due dita dall'arco il margine superiore si delimita in corrispondenza dell'VIII° spazio intercostale; fegato a tre dita dall'arco costale.

Fu nuovamente sottoposto a cure arsenicali, ad iniezioni di triplaflavina e a trattamento roentgenterapico. Il 16 settembre fu somministrata su la regione latero cervicale destra 1/2 D.E., alla distanza di 30 cm., nelle condizioni di tecnica abitualmente seguite nel nostro laboratorio. Mezza D.E. fu portata su la regione splenica, lateralmente, alla distanza di 23 cm. il 30 settembre 1929.

I risultati furono scarsi e la febbre, che aveva fatta la sua ricomparsa un mese dopo l'uscita dalla clinica, si mantenne su valori elevati (38°-39°) assumendo i caratteri della febbre ondulante.

Un nuovo esame di sangue dava i seguenti valori: a fresco spiccata anisocitosi, modica poichilocitosi; globuli rossi pallidi con scarsa tendenza a disporsi a pila di monete. Colla colorazione vitale (Cesaris-Demel), si mettono in evidenza numerose emazie a sostanza granulo filamentosa, 2-3 per campo, scarse piastrine. Alla conta: globuli rossi 1.782.000; globuli bianchi 4.333. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili 75 %; metamielociti neutrofili 5 %; linfociti 12 %; monociti 5 %; monoblasti 1 %; cellule endoteliali 2 %;

Nel contare 400 elementi si rinvengono 2 eritroblasti policromatici, 1 eritroblasto basofilo e 5 nuclei liberi; l'esame radiografico non differiva gran che dai precedenti esami.

Venne ritirato dai parenti, contro il nostro parere, il 18-12-29, in condizioni gravi, e riportato al suo domicilio dove morì il 25-12-20.

CASO XII. *P. Gaetano*, anni 4 1/2. Entra in clinica il 2-9-29.

Sin dall'età di due anni i genitori si sono accorti della presenza di tumefazioni gangliari nelle regioni laterali del collo; queste tumefazioni sono andate lentamente, ma progressimamente aumentando, non è mai stata notata febbre. Furono fatte per consiglio del medico curante cure arsenicali ed applicazioni di raggi ultravioletti, senza che se ne ottenessero apprezzabili benefici. Una diecina di giorni prima dell' ingresso in Clinica comparve febbre sui 38°-38°,5 con lievi remissioni giornaliere. Contemporaneamente il paziente cominciò ad accusare dolori addominali a imprecisata localizzazione, ebbe frequenti conati di vomito, comparvero edemi al volto ed alle estremità, specie le inferiori. Alvo stitico, minzione regolare.

Il paziente nacque a termine, da parto eutocico, ebbe allattamento materno sino a sei mesi; non soffrì le comuni malattie esantematiche infantili. La madre ha avuto otto gravidanze. Il nostro paziente è l'ultimo nato. Il padre soffrì di pleurite ed in passato ebbe emoptoe. Negata la lue.

Esame obbiettivo. Costituzione regolare; pannicolo adiposo abbondante, cute intensamente pallida, edemi agli arti inferiori ed alle palpebre.

Nelle regioni laterali del collo si palpano numerose ghiandole di cui alcune del volume di una nocciuola, dure, indolenti, mobili sui piani sottostanti ricoperte da cute normale. Micropliadenopatia nelle altre sedi.

Torace: ottusità sino alla quarta vertebra, segno D'Espine positivo.

Suono di ripercussione smorzato sulle paravertebrali: ivi all'ascoltazione all'altezza delle prime vertebre toraciche respiro soffiante. Al cuore lieve rumore sistolico e ritmo di galoppo.

Addome espanso: si palpa il fegato a tre dita dall'arco; milza all'ombellicale trasversa. Riflessi patellari vivacissimi, accenno al clono bilateralmente.

Esami speciali. Nulla di particolare all'esame delle feci e delle urine. Negativa la cutireazione e la R. di Wassermann nel siero di sangue.

Un primo esame del sangue praticato il 3-9-29 dava i seguenti valori:

A fresco globuli rossi con scarsa tendenza a disporsi a pila di monete.

Modico grado di anisocitosi e poichilocitosi, non parassiti.

La colorazione vitale (Cesaris Demel) mise in evidenza scarsi elementi contenenti sostanza granulo filamentosa. Alla conta: Gl. R. 1.200.000; Gl. B. 4.250 Hb 3,32. Formula leucocitaria: Granulociti neutrofili 68 %; eosinofili 1; mielociti 1; linfociti 13; monoblasti 2.

Un secondo esame di sangue praticato il 6-10-29 dopo una serie di applicazioni roentgenterapiche dà i seguenti valori: alla conta Gl. R. 1.900.000; Gl. B. 5.000. Formula leucocitaria; neutrofili 52 %; linfociti 16; monociti 32; Hb. 3,32.

Negative le agglutinazioni per il tifo, paratifo, melitense.

L'esame radiologico dell'apparato respiratorio dimostrò a destra una leggera velatura apicale di origine pleurica; si pose altresì in evidenza la presenza di adenopatie paratracheali a destra e una velatura estesa alla metà superiore del mediastino posteriore.

Decorso: Durante il soggiorno in Clinica le condizioni generali del bambino andarono rapidamente scadendo; l'anemia si fece più intensa e gli edemi si diffusero a tutto il corpo.

La febbre poi andò assumendo un andamento tipicamente ondulante con massimi giornalieri di 39°-39°,5. Le ghiandole andarono aumentando di volume.

Lo sviluppo della milza si mantenne invece stazionario. Furono praticate cure ferro arsenicali, furono somministrati estratti epatici e fu pure tentata la roengenterapia. Questa in considerazione delle particolari scadenti condizioni dell'ematosi, non fu diretta a portare forti dosi distruttive su le masse gangliari, ma venne limitata all'irradiazione della milza, 1/3 di D. E., e alla somministrazione di ripetute dosi stimolanti sul midollo osseo in varie sedi.

A prescindere dalle variazioni nel reperto dell'esame morfologico del sangue non si osservarono altre apprezzabili modificazioni ed il B. venne dimesso dalla Clinica per volere dei parenti l'8-10-20 in condizioni gravi. Si ebbe notizia della sua morte avvenuta l'8-11-29.

Un primo rilievo consentito da uno sguardo alla nostra casistica è che, pure in base ad essa, si può confermare quella prevalenza del sesso maschile da molti osservata: su dodici casi infatti due soli sono rappresentati da femmine.

L'età più colpita è quella dei 3-4 anni; in un caso, il X°, in cui vi fu pure conferma biopsica, le prime manifestazioni del male si potevano far risalire all'età di quindici mesi.

Di tutti i bimbi osservati nessuno apparteneva ad un ceto sociale medio od elevato.

La diagnosi, stabilita in base a criteri clinici, venne confermata in cinque casi dall'esame istologico dei gangli prelevati:

Una bimba, la *B. Maria*, caso IX°, risultava figlia di madre luetica, ma la R. W. praticata sul siero di sangue diede esito negativo.

In altri due casi, il VII° ed il X°, le reazioni tubercoliniche erano positive; in uno solo di questi si potè eseguire l'accertamento biopsico, mediante il quale si pose in evidenza un tipico di Paltauf Sternberg, con assenza di cellule di Langhans e di zone di necrosi.

In tutti gli altri casi, le reazioni alla tubercolina risultarono negative.

In nove dei nostri casi fu possibile dimostrare la localizzazione primi-

tiva nei gangli delle regioni laterocervicali; in uno erano colpiti, contemporaneamente alle glandole del collo, i gangli ascellari; negli altri due casi, pur notandosi ingrossamenti dei gangli linfatici nelle normali sedi, si rese apprezzabile sin dall' inizio una manifesta splenomegalia,

Nei casi da noi osservati la compromissione del mediastino si potè sempre considerare come secondaria e bene dimostrare col rilievo clinico e meglio con l'esame radiologico. Così pure ebbe carattere di diffusione secondaria la localizzazione del processo negli organi del cavo addominale.

La cute che ricopriva le lesioni superficiali si presentò sempre liscia e mobile e sui piani sottostanti e libera da manifestazioni che potessero offrire qualche particolare carattere di localizzazione su di essa del processo granulomatoso.

In nessuno dei casi fu osservata la partecipazione al processo granulomatoso dell'anello linfatico del Waldeyer, dovendosi, a parer nostro, considerare come un'affezione intercorrente quella manifestatasi nel caso VII°.

In tutti i nostri malati fu sempre riscontrata febbre, a volte caratterizzata da lievi rialzi serotini, altre volte da temperature assai elevate, col tipico andamento della febbre ondulante: in genere si potè osservare cbe la comparsa di elevate temperature coincideva con la tendenza del processo a diffondersi, assumendo un carattere rapido e grave.

In uno scarso numero di casi si notò intensa sudorazione, specie nelle fasi terminali della malattia; in un solo caso, il III°, si manifestò fin dall' inizio intenso prurito.

Nelle urine la diazoreazione e la ricerca dell'albumina di Bence-Jones risultarono sempre negative.

Gli esami ematologici non consentirono di porre in evidenza caratteristiche alterazioni a carico della serie rossa.

L'aumento dei globuli bianchi non fu mai eccessivo, raggiungendo un massimo di 13.000 nel caso II°.

La formula leucocitaria dimostrò per lo più una linfopenia, che raggiunse il valore minimo del 4 °/₀ nel caso III°: in genere si manifestò monocitosi relativa (32 °/₀, caso XII°); in nessun caso notammo eosinofilia.

La biopsia, nei casi in cui fu concessa, permise di rilevare un tipico tessuto di granulazioue di Paltauf e Sternberg; i controlli biologici e la ricerca batterioscopica del bacillo di Koch e dei granuli di Schrön-Mircoli-Müch nei frammenti di ghiandole prelevati e nel sedimento antiforminico riuscirono negativi.

In tutti i casi pur attuandosi la roentgenterapia non fu tralasciata la cura medicamentosa in prevalenza costituita da somministrazione di prodotti arsenicali.

Fatta eccezione che nel caso XII°, in cui per le gravi condizioni generali ci si limitò ad irradiare la milza (1/3 di D. E.) e alla somministrazione di dosi stimolanti sul midollo osseo allo scopo di cercare di migliorare il quadro ematologico, e qualcosa in proposito si ottenne, in genere mediante la radioterapia si produsse la regressione, più o meno rapida e completa, delle masse granulomatose.

Il rapporto fra irradiazioni e involuzione delle masse si manifestò così

stretto ed immediato da indurci ad ammettere una diretta dipendenza tra causa ed effetto, e ad escludere la riduzione delle medesime per un processo di involuzione spontanea; evenienza che, come prospetta il *Bignami*, occorre pur tenere nel dovuto conto quando si vogliano porre in relazione con le irradiazioni, regressioni a distanza di focolai granulomatosi non ancora trattati. Tale fatto non ci occorse di osservare in alcuno dei nostri casi.

Come anche da altri è stato osservato, abbiamo potuto constatare una particolare resistenza delle masse linfogranulomatose regredite sia spontaneamente, che in seguito ad applicazioni di raggi X, ad un ulteriore trattamento Roentgenterapico; constatazione che trova la sua giustificazione nella particolare struttura istologica che viene a manifestarsi secondariamente nei focolai in tali condizioni. Infatti nelle ghiandole, invase di recente dal processo granulomatoso, e poi irradiate, oltrechè una distruzione degli elementi cellulari si determina una spinta alla sostituzione degli elementi distrutti a mezzo di un'attiva proliferazione di tessuto connettivo: così come precisamente avviene per spontanea involuzione della massa.

Identità di processo di regressione, che, come ricorda *Bignami*, consente in seguito un identico comportamento, anche riguardo alla possibilità di una ripresa di sviluppo dai nidi di tessuto granulomatoso superstiti fra la neoformazione del connettivo fibroso.

In tali condizioni non riesce pertanto necessario pensare che per talune ghiandole si sia stabilita uno speciale stato di radioresistenza dei tessuti per effetto di precedenti irradiazioni, essendo sufficienti, a spiegare tale minore reattività le mutate condizioni istologiche. *(Bignami, Trenti)*.

In connessione a tale argomento, è interessante richiamare il reperto istologico che si potè ottenere nel nostro caso II° all'esame sia di ghiandole precedentemente irradiate (7 mesi avanti la morte), sia di quelle su cui non si ebbe un'azione diretta delle irradiazioni: reperto costituito essenzialmente da notevole distruzione del tessuto granulomatoso e da abbondante proliferazione di tessuto connettivale. Tali esami nulla dimostrano che si stacchi dalla comune morfologia del linfogranuloma, poichè appunto in una stessa ghiandola si possono seguire le varie fasi del processo e cioè proliferazione granulomatosa con cellule di Sternberg numerose, e zone di addensamento fibroso. In nessun organo, eccettuata la milza, si osservarono focolai sclerojalini, che seguono alle fasi di attività del particolare processo morboso. Un certo aumento delle fibre a graticciata si potè constatare nelle ghiandole del collo, che manifestamente ebbero a subire l'azione più ripetuta e prolungata delle radiazioni; ma nel complesso, senza poter escludere che il trattamento roentgenterapico, sia direttamente che in maniera indiretta, abbia potuto agire con effetto inibitore sul focolaio linfogranulomatoso in attività, occorre riconoscere che, a distanza di sette mesi dal trattamento roentgenterapico, noi non possiamo portare i documenti istologici che potrebbero attestare la guarigione di una zona precedentemente ammalata. Col regredire delle masse granulomatose si constatarono in genere cospicui miglioramenti delle condizioni generali, sia per quanto riguarda l'ematosi, sia per ciò che concerne la curva del peso corporeo.

In genere si notò scomparsa della febbre: nel solo caso VII° dopo un

ciclo di irradiazioni, si osservò, rispetto al precedente diagramma della febbre a tipo ondulante, l'anticipata comparsa del successivo periodo febbrile.

Un particolare cenno va fatto del comportamento della cutireazione alla tubercolina.

Le osservazioni compiute fino ad ora sul comportamento della reazione cutanea alla tubercolina nel corso di un linfogranulomatosi sono discordi in quanto, mentre alcuni autori affermano di avere notato risultati positivi, altri comunicano di aver riscontrato in prevalenza reazioni negative in soggetti portatori di linfogranuloma maligno in modo sicuro, in quanto accertato istologicamente: *Bastai* su 24 casi, ne trovò 2 positivi; *Brusa* su 7, nessuno; *Trenti* su 13, due; *Dalla Volta* e *Patrizi* su 20, sette; *Rotta* su 20 tre; noi su 12, due.

Bastai richiamando l'attenzione sulla negatività delle reazioni tubercoliniche nel linfogranuloma maligno mette in rapporto tale fatto con un'anergia tubercolinica negli individui portatori di detta malattia, ed a conforto della sua tesi porta alcune interessanti osservazioni anatomo patologiche riferentisi ad adulti portatori contemporaneamente di lesioni tubercolari e di lesioni linfogranulomatose: in essi le intradermo reazioni alla tubercolina, anche in forti concentrazioni, risultarono negative. Tale anergia non sarebbe secondo l'A. da porsi in rapporto con condizioni di cachessia poichè infatti egli poteva dimostrare che i poteri reattivi organici in alcuni dei suoi pazienti erano vivaci, presentandosi in essi spiccate le reazioni allergiche dovute al siero eterogeneo. D'altra parte è noto come un tale stato di anergia si possa avere anche in presenza di una tubercolosi florida durante il corso di malattie esaurienti e cachetizzanti come i tumori maligni e l'anemia perniciosa progressiva, o nel corso di malattie infettive (morbillo, reumatismo a decorso subacuto e cronico). Appare quindi logico pensare con il *Bastai* che il linfogranuloma possa determinare una anergia con lo stesso meccanismo col quale agiscono le malattie intercorrenti.

Resta per altro assodato, e la letteratura porta numerose conferme in proposito, che può esservi granuloma maligno con quadro clinico e reperto istologico tipico, in cui le reazioni tubercoliniche hanno esito positivo: fra questi rientra il nostro caso decimo in cui, pur avendosi reazioni positive, la biopsia metteva in evidenza un tipico tessuto granulomatoso.

Un'osservazione importante è stata riferita al IX° Congresso Italiano di Radiologia medica dal prof. *Micheli* nei riguardi dell'anergia tubercolinica nel caso di linfogranulomatosi sottoposta a radioterapia: egli ha infatti osservato che cutireazioni negative a breve distanza dalle applicazioni radioterapiche divengono positive.

Un dettagliato esame della questione è stato di recente compiuto da un suo allievo, il *Rotta*, che ha altresì recato un contributo di sette osservazioni.

Il *Rotta*, riferendosi a quanto è stato sperimentato relativamente alle modificazioni in vario senso dell'allergia per effetto delle irradiazioni, ricorda come in complesso gli AA. che si sono occupati dell'argomento attribuiscono alle irradiazioni a dosi medie od elevate, quali sono state usate nei suoi casi, un'azione inibente sulla reattività alla tubercolina.

In base a tale nozione, e per quanto direttamente egli stesso ha potuto

sperimentare, ritiene che sia senz'altro da eliminarsi l'ipotesi che la subentrata sensibilizzazione alla tubercolina possa ritenersi effetto di un'azione diretta dei raggi roentgen sullo stato di reattività dell'organismo.

Parimenti pensa doversi escludere che la comparsa dello stato allergico nei suoi casi si possa attribuire all'azione dei raggi X su focolai tubercolari, in apparenza spenti, ma sicuramente esistenti nell'ambito polmonare: e ricorda al proposito come *Naste*, *Jovin* e *Blechmann*, avendo irradiato in un unico campo (con 7-8 H) cavie inoculate con bacilli di Koch, abbiano poi osservato una riduzione nella sensibilità alla tubercolina, generalizzata a tutta la superficie corporea e non limitata al campo irradiato. Aggiunge infine che, contro tali ipotesi, stanno gli accurati controlli clinici e radiologici eseguiti nei suoi malati in cui, in considerazione degli immutati reperti, si potè escludere una qualsiasi relazione fra la riattivata sensibilità alla tubercolina e l'entità dei focolai t.b.c. polmonari.

Tanto meno pensa possa ammettersi, per giustificare la modificazione dell'allergia tubercolinica, una sopravvenuta infezione tubercolare, come ha prospettato in due suoi casi *Brusa*.

L'ipotesi che per tanto sembra avere il maggiore fondamento è che il notevole miglioramento che in genere si osserva nei malati di linfogranulomatosi in seguito alle applicazioni radioterapiche ed il ritorno in condizioni di relativa normalità consenta il ripristino dell'allergia tubercolare, che i soggetti possedevano già prima di ammalarsi di linfogranuloma, forse esercitando un'azione diretta sulle peculiari capacità reattive del tessuto cutaneo, fattore locale che, come è noto, è oggigiorno tenuto in gran conto nella genesi delle reazioni tubercoliniche.

In alcuni dei nostri casi la cutireazione alla tubercolina si potè eseguire prima e poco dopo l'irradiazione od a distanza da essa.

In un solo soggetto (Caso VIII in cui purtroppo manca l'accertamento istologico) ricoverato ora di nuovo in Clinica, dopo un periodo superiore a tre anni dal trattamento radioterapico, si è potuto constatare la positività della cutireazione alla tubercolina, che nel precedente periodo di degenza, eseguita prima e dopo l'irradiazione, era risultata negativa.

In questo malato per altro l'esame clinico radiologico ha dimostrato l'esistenza di un focolaio d'infiltrazione polmonare nel lobo superiore di sinistra, che si presenta con tutti i caratteri di un processo in evoluzione.

Una tale constatazione dovrebbe a nostro avviso, nel caso specifico, indurre a non potere accettare la spiegazione prospettata dal *Rotta* ed a ritenere come più probabile in questo soggetto una sopravvenuta infezione tubercolare.

Occorrebbe per tanto ammettere, che in un certo numero di casi, con particolare riguardo all'età infantile, il sopraggiungere di una allergia tubercolare, non tanto debba considerarsi in rapporto con l'evoluzione del processo granulomatoso, ma, collimando in ciò con le vedute di *Brusa*, come reale espressione di una sopraggiunta infezione tubercolare.

Ad ogni modo è indubbio che, come consiglia il *Rotta*, riuscirà assai utile controllare più attentamente e in rapporto con gli effetti delle irradiazioni roentgen, il comportamento delle reazioni alla tubercolina nei malati

di linfogranuloma, in quanto, oltre a meglio chiarire l'interessante fenomeno osservato dal prof. *Micheli*, dato il presumibile rapporto fra andamento della malattia ed ipersensibilità alla tubercolina, si potrà forse trarne qualche utile elemento prognostico.

Dei malati da noi osservati 7 sono deceduti, 2 sono stati perduti di vista, 3 sono tuttora viventi; di questi ultimi uno, il X°, presenta segni di recidiva con comparsa di nuove tumefazioni gangliari al collo.

Non tenendo conto dei due casi perduti di vista e del caso XII°, in cui, come si disse, la radioterapia fu in prevalenza diretta alla stimolazione del midollo osseo allo scopo di migliorare il quadro ematico, la durata media di vita negli altri nove casi, rispetto all'inizio della radioterapia, è allo stato attuale di due anni e mezzo; ma evidentemente tale media è destinata a migliorare perchè tre dei malati sono ancora in vita.

Tale rilievo si approssima ai dati medi riportati dal *Voorhoeve* e dal l'*Holthusen* circa la sopravvivenza dei loro malati rispetto all'inizio della radioterapia, che per ambedue gli autori è di due anni ed otto mesi.

Ad ogni modo occorre tenere presente quanto al riguardo, assai giustamente, fa rilevare il *Bignami*, e che cioè difficile è giudicare scrupolosamente quale in realtà sia l'efficacia del trattamento radiologico nel prolungare la vita a tali infermi, essendo noto che, mentre alcuni casi evolvono rapidamente con fenomeni particolarmente gravi, altri presentano un decorso lentissimo e mite; in pratica pertanto non sono valutabili nel loro giusto significato dati statistici, che esprimano valori medii della durata della vita dopo l'inizio della terapia, potendo essi riferirsi sia a casi a decorso di per se stesso mite, che a casi di particolare gravità.

Comunque si propenderebbe per conto nostro ad ammettere che nei nostri casi, per effetto delle applicazioni di raggi X si siano in realtà ottenute sospensioni nella evoluzione del processo morboso, tali da consentire periodi di pieno benessere, e che, nella quasi totalità dei casi trattati, quando l'intervento fu tempestivo e si potè attuare in modo sufficiente, si sia ottenuto un reale prolungamento della vita.

RIASSUNTO.

Gli A. A. hanno seguito nello spazio di otto anni dodici casi di linfogranulomatosi maligna in bambini: dieci maschi, due femmine.

Il controllo biopsico si potè ottenere in cinque casi.

In uno di questi le prime manifestazioni apprezzabili del processo morboso si potevano far risalire all'età di 15 mesi: l'età più colpita risultò quella dei 3-4 anni.

In tutti i casi, oltre all'attuazione di una conveniente cura medicamentosa a base di prodotti arsenicali, vennero senza tregua sottoposte a roentgenterapia tutte le localizzazioni granulomatose apprezzabili.

La tecnica adottata fu varia a seconda della stadio di evoluzione dei singoli focolai aggrediti, e cioè furono impiegate dosi medie in focolai molli,

recenti, fu raggiunta invece la D. E. per i focolai nel terzo stadio, fibroso, o precedentemente irradiati.

Gli effetti locali e generali furono in generale buoni e si ebbero anche lunghe soste in completo benessere; tali risultati non rimasero per altro mai definitivi.

Iu un solo caso la sopravvivenza fu di otto anni dalle prime manifestazioni del male, di sei anni dall'inizio della radioterapia.

La sopravvivenza media dei casi trattati e seguiti è allo stato attuale di anni due e mezzo; ma tale valore è destinato a migliorare in quanto tre malati si mantengono tuttora in vita.

BIBLIOGRAFIA.

Alessandrini - La radioterapia del granuloma maligno. La Radiologia Medica, 1921. — *Bastai* - Gazzetta Ospedali e delle Cliniche, 1924, N. 9. — *Bastai* - Klin. Woch., 1928, N. 34. — *Bignami* - La radioterapia delle emopatie. Atti del IX Congresso italiano di radiologia medica, 1930. — *Brusa* - Sul granuloma maligno nell'infanzia, 1927. — *Cecconi* - Lezioni cliniche. Edizione Minerva Medica, 1927. — *Chaoul* e *Lange* - Die Roentgenbestrahlung bei der Lymphogranulomatose. Strahlentherapie, 1923. — *Dalla Volta* e *Patrizi* - Linfogranulomatosi maligna. (Vallardi). — *Laschi* - La radioterapia della linfogranulomatosi del mediastino. Archivio di Radiologia, 1928. — *Micheli* - Lezioni cliniche. Edizione Minerva Medica, 1921-1922. — *Piccinino* - La Roentgenterapia delle emopatie. Archivio di Radiologia, 1927. — *Rotta* - Sulla scomparsa della anergia tubercolinica in ammalati di linfogranuloma maligno dopo trattamento Roentgenterapico. Minerva Medica, 1931. — *Tramontano* - Il granuloma maligno. Napoli, 1927. — *Trenti* - Il linfogranuloma maligno. Roma, 1925, ed. Policlinico. - *Voorhoeve* - La limphogranulomatose maligne. Acta radiologica, 1925.